

Aus dem
Medizinischen Zentrum für Radiologie
Abteilung für Strahlendiagnostik
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. K. J. Klose
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

„Parameterbildung zur Durchblutungsquantifizierung der unteren
Extremität mittels
dynamischer Kernspintomographie“

Inaugural- Dissertation zur Erlangung
des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Elisabeth Handzel, geb. Geisz aus Wetzlar

Marburg, 2009

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

am: 19.11.2009

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. M. Rothmund

Referent: Prof. Dr. H. Alfke

Korreferent: Prof. Dr. J. Kußmann

INHALTSVERZEICHNIS

- Inhaltsverzeichnis	I
- Tabellenverzeichnis	VI
- Abbildungsverzeichnis	VII
- Abkürzungsverzeichnis	VIII
1. Einleitung	8
1.1. Die periphere arterielle Verschlusskrankung (pAVK)	8
1.1.1. Epidemiologie	8
1.1.2. Pathogenese und Risikofaktoren	9
1.1.3. Einteilung	10
1.1.4. Klinik	11
1.1.5. Diagnostik	12
1.1.6. Therapie	12
1.2. Perkutane transluminale Angioplastie	13
1.2.1. Historischer Hintergrund	13
1.2.2. Indikation	14
1.2.3. Methode der PTA	14
1.2.4. Ergebnisse und Komplikationen	15
1.3. Die Perfusion der Muskulatur	15
1.3.1. Abhängigkeit von Durchblutung und Muskulatur, Unterschenkel	17
1.4. Messung der Perfusion der Skelettmuskulatur	18
1.4.1. Messung der Perfusion mittels der Xenon-Auswaschmethode	20
1.4.2. Messung der Perfusion mittels MRT	21
1.4.3. Relevanz des MRT für die klinische Studie	21
1.4.3.1. Die Magnetresonanztomographie (MRT)	22
1.4.3.2. MRT Kontrastmittel	23
1.5. Ziel der Studie	25
2. Patienten und Methode	26
2.1. Studienform	26
2.2. Teil I, Probandenkollektiv	26
2.2.1. Kriterien	26
2.2.2. Probandenkollektiv	27
2.2.3. Teil II, Vergleich vor und nach radiologischer Intervention am Patientenkollektiv	27
2.2.4. Patientenkollektiv	28
2.3. Ablauf der Studie	28
2.3.1. Vorbereitung	28
2.3.2. Durchführung der kernspintomographischen Untersuchungen	29

2.4.	Datenerfassung und Datenauswertung.....	31
2.4.1.	Auswertung der Bilder.....	31
2.4.2.	Statistische Auswertung	35
2.4.3.	Fragestellung der Studie	35
3.	Ergebnisse.....	36
3.1.	Bildliche Darstellung.....	36
3.2.	Probanden	38
3.2.1.	Demographische Daten	38
3.2.2.	Ergebnisse der Messungen	38
3.2.2.1.	Fläche unter der Kurve (Integral).....	39
3.2.2.2.	mean intensity to time ratio (MITR)	40
3.2.2.3.	Time to Peak (TTP)	41
3.2.2.4.	Peak Enhancement (PE)	42
3.2.2.5.	Mean transit time (MTT).....	43
3.2.2.6.	Steigung der Einwaschkurve (Slope 1).....	44
3.2.2.7.	Steigung der Auswaschkurve (Slope 2).....	45
3.2.2.8.	Zusammenfassung	46
3.3.	Patienten.....	46
3.3.1.	Demographische Daten	46
3.3.2.	Ergebnisse der Messungen	48
3.3.2.1.	Vergleich vor Belastung: unbehandelt/behandelt	51
3.3.2.2.	nach Belastung/ unbehandelt/behandelt.....	52
3.3.2.3.	Vergleich der PTA abhängigen Muskelgruppen versus alle Muskeln des jeweiligen Beines, vor und nach Belastung, unbehandelt	53
3.3.2.4.	Vergleich der PTA abhängigen Muskelgruppen versus alle Muskeln vor und nach Belastung, behandelt.....	54
4.	Diskussion	57
4.1.	Diskussion des Untersuchungsablaufes	59
4.2.	Diskussion der Probandenmessungen	59
4.3.	Diskussion der Patientenmessungen	62
4.4.	Ausblick	65
5.	Zusammenfassung	66
6.	Literaturverzeichnis	68
7.	Anhang	76

7.1.	Anamnesebogen.....	76
7.2.	Einverständniserklärung	79
7.3.	Aufklärungsbogen.....	80
7.4.	Akademische Lehrer	81
7.5.	Danksagung	82

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Anatomische Skizze Querschnitt Unterschenkel mit Darstellung der Muskeln und Leitarterien aus F. Netter, Atlas der Anatomie des Menschen, Tafel 491	17
Abbildung 2:	Physiologie der Fußbewegung aus Folia rheumatologica - Motilität von Hüfte, Schulter, Hand und Fuß, Ciba Geigy, 1979, Wehr/Baden	18
Abbildung 3	Pharmakokinetisches Prinzip der Wirkstoffverteilung aus Dittert und DiSanto, American Pharmaceutical Association, 1973	24
Abbildung 4	Lagerung im Kernspintomographiegerät	29
Abbildung 5	Lokalizier in koronarer Schnitfführung mit Einzeichnung der drei Schnittebenen. Die mittlere Schicht befindet sich auf Höhe des größten Unterschenkeldurchmessers	30
Abbildung 6	Muskelquerschnitt auf dem Monitor des Kernspintomographen.....	31
Abbildung 7	Auswertung mit Dynavision, eingezeichnete ROIs entlang definierter Muskeln	33
Abbildung 8	TTP, MITR, Integral.....	34
Abbildung 9	Querschnitt Unterschenkel, Rois entlang definierter Muskeln links	36
Abbildung 10	mit eingezeichneten ROI korrelierende Signalintensität- Zeit Kurven.....	37
Abbildung 11	Bsp. Parameterbild TTP der Unterschenkeldurchblutung eines Probanden in Ruhe und ortsidentisch nach Belastung (die Farbkodierung stellt nur Relativ-, keine Absolutwerte dar)	38

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Einteilung der pAVK nach Fontaine	10
Tabelle 2	Einteilung der pAVK nach Rutherford	11
Tabelle 3	Reihenfolge der Muskelauswertung.....	32
Tabelle 4	Integral vor und nach Belastung.....	39
Tabelle 5	MITR vor und nach Belastung	40

Tabelle 6 TTP vor und nach Belastung	41
Tabelle 7 PE vor und nach Belastung.....	42
Tabelle 8 MTT vor und nach Belastung.....	43
Tabelle 9 Slope 1 vor und nach Belastung	44
Tabelle 10 Slope 2 vor und nach Belastung	45
Tabelle 11 Zusammenfassung der Parameter der Probanden.....	46
Tabelle 12 Risikofaktoren und Nebenerkrankungen im Patientenkollektiv	47
Tabelle 13 Übersicht der durch PTA behandelten Gefäße	48
Tabelle 14 Formulierungen.....	49
Tabelle 15 Vergleich Proband/Patient, vor/nach Belastung	50
Tabelle 16 Vergleich vor Belastung, unbehandelt/behandelt	51
Tabelle 17 Vergleich nach Belastung, unbehandelt/behandelt.....	52
Tabelle 18 Vergleich der PTA abhängigen Muskelgruppen versus alle Muskeln vor und nach Belastung, unbehandelt	54
Tabelle 19 Vergleich der von PTA abhängigen Muskelgruppen versus alle Muskeln vor und nach Belastung, behandelt	55
Tabelle 20 vor und nach Belastung im unbehandelten versus behandeltem Bein	56

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
bzw.	beziehungsweise
CEUS	kontrastverstärkte Sonographie
CTA	CT-Angiographie
cm	Zentimeter
d	Tag
DCE MRT	dynamische kontrastverstärkte Magnetresonanztomographie
d.h.	das heißt
DSA	digitale Substraktionsangiographie

et al.	und Mitarbeiter
kg	Kilogramm
M./Mm.	Musculus/Musculi
MITR	mean intensity to time ratio
mmol	Milimol
MRA	Magnetresonanzangiographie
MRT	Magnetresonanztomographie
MTT	mean transit time
MW	Mittelwert
Nm	Newtonmeter
usw.	und so weiter
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankung
PE	peak enhancement
PTA	perkutane transluminale Angioplastie
ROI	region of interest
SA	Standardabweichung
TTP	time to peak
u.a.	unter anderem
vgl.	vergleiche
VICORA	Virtuelles Institut für Computerunterstützung in der klinischen Radiologie
z.B.	zum Beispiel

1. Einleitung

1.1. Die periphere arterielle Verschlusskrankung (pAVK)

1.1.1. Epidemiologie

Die pAVK ist die häufigste arterielle Gefäßkrankheit und eine der häufigsten Erkrankungen der westlichen Industrieländer überhaupt. Epidemiologische Daten zeigen, dass die pAVK im mittleren Lebensalter deutlich zunimmt. So leiden von einhundert Menschen über dem zwanzigsten Lebensjahr nur ein bis zwei Personen unter einer pAVK, unter den über 60-jährigen ist schon jeder Zwanzigste betroffen. Schwierigkeiten bei der Bestimmung der Prävalenz, die bei etwa 7% der Gesamtbevölkerung liegt, bereitet die lange symptomfreie Zeit. Männer sind etwa fünfmal häufiger betroffen und erkranken in der Regel in einem Alter von unter 55 Jahren (ca. 0,9% bei den 40-49jährigen und 5,3% bei den 50-59jährigen Männern sind betroffen), Frauen im Mittel etwa zehn Jahre später. Es besteht eine hohe Komorbidität mit anderen Krankheitsbildern: Diabetes mellitus 30%, koronare Herzerkrankung 50%, Karotisstenosen 25%, primäre arterielle Hypertonie 30%. Im Kollektiv der Patienten mit pAVK ist die Mortalität im Vergleich mit der Normalbevölkerung auf etwa das Zweieinhalbfache erhöht, die Lebenserwartung um etwa zehn Jahre verringert [Fowkes et al., 1997; Golledge et al., 1997; Criqui et al., 1992]. Trotz besserer Behandlungsmöglichkeiten heutzutage, haben Prävalenz und Mortalität der pAVK nicht abgenommen, was vor allem auf die Zunahme von kardiovaskulären Risikofaktoren aufgrund eines veränderten Lebensstils zurückzuführen ist.

Von ökonomischer Bedeutung sind die hohen Kosten, die dem Gesundheitssystem durch die Erkrankung und ihre Folgen entstehen. Mit der zunehmenden Verschiebung der Altersverteilung unserer Bevölkerung ist ein weiterer Anstieg zu erwarten. Der Anteil der über 60jährigen wird von 21,5% im Jahr 1991 auf 27,4% im Jahr 2010 und auf 31,4% im Jahr 2020 in Deutschland ansteigen [Rudofsky et al., 1994]. Durch die pAVK und ihre Folgen entstehen für den Patienten wichtige soziale und ökonomische Veränderungen mit Einschränkung der sozialen und beruflichen Aktivität und Minderung der Lebensqualität [Jensen et al., 1986].

1.1.2. Pathogenese und Risikofaktoren

Die Durchblutungsstörungen bei der pAVK haben multifaktorielle Ursachen und entstehen u.a. durch intravasale Störungen der Makro- und Mikrozirkulation bei Stenosen, Verschlüssen oder Entzündungen, durch Störungen der Kapillarzirkulation bei Hyperviskosität oder intravasaler Gerinnung. Extravasale Ursachen sind ein erhöhter Gewebedruck ($>$ intravasaler hydrostatischer Druck), Perfusionsstillstand oder eine interstitielle Druckerhöhung durch kardiale, inflammatorische oder venöse Ödeme.

Pathogenetisch von großer Bedeutung sind verschiedene primäre und sekundäre Risikofaktoren. Zu den in der Literatur beschriebenen primären Risikofaktoren gehören die chronisch arterielle Hypertonie (1,7fach erhöhtes Risiko) [Chobanian et al., 1984], Hyperlipoproteinämie [Castelli et al., 1986] und der Nikotinabusus. So haben Raucher gegenüber Nichtrauchern ein vierfach erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer pAVK und ein 11fach erhöhtes Amputationsrisiko. [Dormandy et al., 1999; Lesmes et al., 1992; McGill et al., 1998; Baer et al., 1985]. Weitere primäre Risikofaktoren sind Störungen der Blutgerinnung [Lowe et al., 1993], Hyperurikämie, Hyperhomozystinämie [Weiss et al., 1999] und genetische Faktoren [Lüscher et al., 1996]. Von besonderer Bedeutung ist der Diabetes mellitus. Bei diesen Patienten vermischen sich pathogenetische Faktoren einer Makroangiopathie mit einer gestörten Mikrozirkulation und führen zu extremitätenbedrohenden Durchblutungskomplikationen. [Bollinger et al., 1982; Standl et al., 1988]. Trotz der Erfolge der Interventionsradiologie in den beiden letzten Jahrzehnten wurde Mitte der achtziger Jahre jede zweite nichttraumatische Amputation durch eine diabetische Mikroangiopathie verursacht [Lin et al., 1995]. Sekundäre Risikofaktoren sind die Adipositas, Bewegungsarmut, Stress und das Lebensalter, sowie bis zum 65. Lebensjahr männliches Geschlecht (80-90% der Erkrankten dieser Altersklasse sind männlich). Um das 65. Lebensjahr gleicht sich die Statistik bezüglich der Geschlechterwendigkeit an [Vollmar et al., 1996]. Die Änderung des Lebensstils in der heutigen Gesellschaft mit vermehrter Fehlernährung, körperlicher Inaktivität, Stress und hohem Konsum von Nikotin führen zu einer stetigen Zunahme der beschriebenen kardiovaskulären Risikofaktoren. So stieg die Prävalenz des Diabetes mellitus in den letzten 50 Jahren um etwa das Zehnfache, der Anteil der Übergewichtigen (BMI $>25\text{kg/m}^2$) nahm um das dreifache und der Adipösen (BMI $>30\text{kg/m}^2$) um das Fünffache zu. Die Hypertonie ($>140/90\text{mm Hg}$) zeigte vor 20 Jahren in einer Stichprobe mit 30-

69jährigen eine Prävalenz von 24%, 1998 beim Bundesgesundheitsurvey, der die 18-79jährigen erfasste, schon 46% [Wirth et al., 2004].

1.1.3. Einteilung

Von der pAVK ist in 90% die untere, in 10% die obere Extremität betroffen. Sie kann als Einetagen- oder Mehretagenerkrankung verlaufen. In etwa der Hälfte der Krankheitsfälle mit Durchblutungsstörungen der Beine liegt eine pAVK vom Oberschenkeltyp (Verschluss/ Stenose der A. femoralis communis, A. femoralis superficialis, A. profunda femoris und A. poplitea), in 30% vom Beckentyp und in 20% vom Unterschenkeltyp vor [Haimovici et al., 1967]. Bei mehreren Verschlüssen oder Stenosen in unterschiedlicher Höhe spricht man von einer Mehretagenerkrankung.

Die Einteilung der chronischen pAVK nach Fontaine, bzw. neuerdings nach Rutherford spiegeln den Schweregrad der klinischen Symptome wieder. Die Stadien III und IV nach Fontaine, bzw. Stadien 4-6 nach Rutherford können als kritische Extremitätenischämie mit den Kriterien: anhaltender Ruheschmerz, Ulceration (Gangrän) und Knöchelverschlussdruck absolut < 50mmHg zusammengefasst werden.

Stadium I	Beschwerdefreiheit oder uncharakteristische Missempfindungen
Stadium II	Claudicatio intermittens (IIa>200m, IIb< 200m Gehstrecke)
Stadium III	Ruheschmerz, Nachtschmerz
Stadium IV	Nekrose, Gangrän (IVa mit und IVb ohne Ruheschmerz)

Tabelle 1 Einteilung der pAVK nach Fontaine

Grad	Stadium	Symptome	Objektive Kriterien
0	0	Asymptomatisch	Nachgewiesene Stenose, normale Laufbanduntersuchung (5 Minuten Belastung bei 3,2km/h und 12% Steigung)
I	1	Milde Claudicatio	Laufbandtest wird vollständig durchgeführt; arterieller Verschlussdruck nach Belastung beträgt >50mmHg (aber >20mmHg weniger als in Ruhe)
I	2	Gemäßigte Claudicatio	Zwischen Kategorie 1 und 3

I	3	Schwere Claudicatio	Abbruch des Laufbandtests. Arterieller Verschlussdruck Knöchel nach Belastung <50mmHg
II	4	Ischämischer Ruheschmerz	Arterieller Verschlussdruck Knöchel in Ruhe <40mmHg, arterieller Verschlussdruck Großzehe <30mmHg
III	5	Ulcer (kleiner Gewebeschaden), distale atrophische Läsion	Arterieller Verschlussdruck Knöchel in Ruhe <60mmHg, arterieller Verschlussdruck Großzehe <30mmHg
III	6	Gangrän (großer Gewebeschaden), nach proximal über das Niveau der Mittelknochen ausgehende Läsion	Arterieller Verschlussdruck in Ruhe <60mmHg

Tabelle 2 Einteilung der pAVK nach Rutherford

1.1.4. Klinik

Klinisches Leitsymptom der symptomatischen pAVK ist die Claudicatio intermittens, ein belastungsabhängiger ischämischer Schmerz distal der Stenose. Die Prävalenz dieses Leitsymptoms nimmt mit dem Alter zu. In der Altersgruppe der 35- 45jährigen liegt sie zwischen 0-2% und steigt bei den über 50jährigen bis auf etwa 7% an [Golledge et al., 1997]. Geschätzt liegt die wahre Prävalenz der pAVK im Vergleich zur Claudicatio intermittens noch mindestens um den Faktor 5 höher [Criqui et al., 1997]. Newman et al. bezifferten die Prävalenz durch Messung des Knöchel-Arm-Index in einem Kollektiv von über 60jährigen Patienten (n=187) mit arterieller Hypertonie auf 26,7%, von denen aber nur 6,4% eine Claudicatio intermittens aufwiesen [Newman et al., 1991]. Eine subjektiv und klinisch relevante Beschwerdezunahme tritt meist im ersten Erkrankungsjahr auf (6-9%) und ist bei etwa einem Viertel dieser Patienten zu erwarten. Im Erkrankungsverlauf nimmt sie jährlich um weitere 2-3% zu [Dormandy et al., 1999]. Weitere Symptome sind trophische Störungen der Haut (Blässe, Nekrose, Kälte), oft verbunden mit Superinfektionen und Wundheilungsstörungen. Etwa 1-3% der Patienten mit Claudicatio intermittens müssen sich in einem 5-Jahres-Intervall einer größeren Extremitätenamputation unterziehen, bei konservativ behandelten Patienten liegt die Rate des amputationsfreien Überlebens nach einem Jahr bei 28%, die Sterblichkeit erreicht Raten von über 50% in wenigen Jahren [Lepantola et al., 1996, Tsetis et al., 2004].

1.1.5. Diagnostik

In 95% der Fälle wird die Diagnose klinisch durch Anamnese (Gehstrecke, Claudicatio usw.) und Untersuchung (Fußpulse, Inspektion der Haut usw.) gestellt. Weitere nichtinvasive diagnostische Verfahren sind die Laufbandergometrie [Rutherford et al., 1986], farbkodierte Duplexsonographie, die dopplersonographische Verschlussdruckmessung [Köhler et al., 1979; Bollinger et al., 1978], die CT Angiographie und die transkutane Sauerstoffmessung [Byrne et al., 1984].

Die invasive Diagnostik dient der genauen Lokalisationsbestimmung einer Stenose vor geplantem operativem Eingriff und soll entsprechend den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Angiologie nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden. Heutzutage gilt die Magnetresonanztomographie (MRA) bzw. die CTA mit modernsten Geräten für die allermeisten Fragestellungen als ausreichend, für speziellere Fragestellungen ist der Goldstandard der Diagnostik die intraarterielle Angiographie. Die Indikation zur weiteren Diagnostik wird gestellt bei einer Gehstrecke deutlich < 200m und dient der definitiven und umfassenden Bestimmung der Art, Lokalisation und Ausmaß der Gefäßläsion, der Dokumentation von Kollateralkreisläufen und Bestimmung derer hämodynamischer Bedeutung. Weitere invasive Verfahren sind die Messung des transstenotischen Druckgradienten, der intravaskuläre Ultraschall und die intravasale Dopplersonde. Diese Verfahren werden im Rahmen von klinischen Studien oder in begründeten Ausnahmefällen eingesetzt [van der Heijden et al., 1993; McPhail et al., 2001; Legemate et al., 1993].

1.1.6. Therapie

Die Therapie richtet sich nach der klinischen Symptomatik. Besondere Bedeutung kommt in allen Stadien der Sekundärprävention mit Reduzierung der Risikofaktoren und Behandlung von bereits aufgetretenen Begleiterkrankungen mit Verhaltensregeln zur Vermeidung von trophischen Störungen (kein enges Schuhwerk, vorsichtige Fußpflege, Hygiene, keine lokale Nässe oder Wärme) zu. Ab Stadium II sind konservative Maßnahmen, wie das aktive Gehtraining zur Förderung von Kollateralenbildung und der Durchblutung (3x30 Minuten/d zügiges Gehen mit Pausen (Intervalltraining)) indiziert [Klyscz et al., 1997]. Zur Durchblutungsverbesserung und Verlangsamung der Progression stehen Medikamente in Form von Acetylsalicylsäure, Antikoagulantien, und Vasodilatoren zur Verfügung. Ab Stadium III kommen zusätzlich zu den konservativen

Maßnahmen, je nach Angiographiebefund, invasive, lumeneröffnende Verfahren zum Einsatz, um die Durchblutung distal des Verschlusses wiederherzustellen. Die Wahl des operativen Verfahrens richtet sich nach Lokalisation und Ausdehnung des Verschlusses. Kurzstreckige Stenosen werden mittels Thrombendarteriektomie, Stentimplantation und der perkutanen transluminalen Angioplastie (PTA) behandelt. Längerstreckige Verschlüsse werden mit Hilfe eines V. saphena magna Bypasses oder einer Kunststoffprothese umgangen, wobei aktuelle Studien auch für die PTA dieser Läsionen hohe technische Erfolgsraten nachgewiesen werden konnten. Der Vorteil dieses Verfahrens liegt neben der geringeren Mortalität bei den geringeren Kosten, kürzeren Operationszeiten und die Möglichkeit die oft polymorbiden Patienten ohne Vollnarkose therapieren zu können [Alfke et al., 2007]. Die Operationsletalität beträgt, je nach Lebensalter und Zeitpunkt der Operation, sowohl für die Bypasschirurgie als auch für die Ausschälpplastik, etwa 1,8-6% [Tsetis et al., 2004]. Todesursache ist meist ein Herzinfarkt oder Schlaganfall, was auf die meist generalisierte Gefäßerkrankung zurückzuführen ist. Ein weiteres Verfahren ist die lokale Fibrinolyse mit Hilfe eines Katheters. Ist eine invasiv- revaskularisierende Therapie nicht möglich, kann die pharmakologische Therapie mit Prostaglandin E1 Erfolge bringen. Zusätzliche Maßnahmen sind die Tieflagerung der Extremität, Watteverbände, Bettruhe und sorgfältige Lokalbehandlung. Sämtliche Verfahren können die Grundkrankheit nicht beseitigen und sind lediglich symptomatische Behandlungen. Berechtigung haben sie aber in der Beseitigung der Schmerzen und der Wiedererlangung oft voller Leistungs-, und Berufsfähigkeit für Jahre [Gardner et al., 1995, Vollmar et al., 1996, Rutherford et al., 1997, Krankenberg et al., 2005].

1.2. Perkutane transluminale Angioplastie

1.2.1. Historischer Hintergrund

Im Jahre 1964 beschrieben Dotter und Judkins zum ersten Mal die perkutane transluminale Angioplastie arteriosklerotischer Läsionen [Dotter et al., 1964]. Sie führten die Behandlung mit einem teleskopartigen Kathetersystem durch und erreichten so eine maximale Gefäßdehnung von vier Millimetern [Zeitler et al., 1971]. 1968 wurde ein an der Spitze schmaler, nach proximal stufenlos breiter werdender Katheter eingeführt, mit dem ein weniger traumatischer Eingriff möglich war. Grüntzig führte 1974 den doppelumigen Ballonkatheter ein. Dieser besaß einen weitgehend druck- und formstabilen Ballon, der eine effektivere Dilatation möglich machte.

1.2.2. Indikation

Perkutane Eingriffe an den Gefäßen zählen seit Jahren zu den Routineverfahren der interventionellen Radiologie. Die PTA mit Hilfe eines Ballonkatheters, der in das Gefäß eingeführt wird, ist die kostengünstigste und am häufigsten angewandte Methode zur Erweiterung von Gefäßstenosen und zur Wiedereröffnung von Gefäßverschlüssen. Sie ist ein etabliertes Verfahren zur symptomatischen Behandlung der chronisch arteriellen Verschlusskrankheit und eine Alternative zu der chirurgischen Gefäßrekonstruktion. Die PTA ist, im Vergleich zu der Operation, risikoärmer und weniger belastend, so dass sie auch bei Patienten mit hohem Morbiditätsrisiko zum Einsatz kommt. Die Indikation zur PTA wird aufgrund der klinischen Symptomatik nach Rutherford gestellt. Vorab ist ein Angiogramm erforderlich, nach dessen Befund sich die differentialdiagnostische Entscheidung für eine konservative Behandlung, interventionelle Angioplastie oder Operation richtet. Die besten Behandlungserfolge werden bei isolierten, kurzstreckigen Stenosen der Iliacal- und Femoralarterien erzielt [Freimann et al., 1981; van Andel et al., 1985; Campbell et al., 1988]. Weitere Indikation zur PTA sind, bei entsprechendem Angiographiebefund: Ruheschmerz, ischämische Ulzerationen, Claudicatio intermittens mit isolierter Stenose, periphere Ischämie vor geplanter Bypass-Operation (Prophylaxe irreversibler Schäden durch Einstromverbesserung) und Verbesserung des Heilungsverlaufes nach Amputation. Von großer Bedeutung ist die Verbesserung der sozialen und beruflichen Aktivität und Steigerung der Lebensqualität durch den Eingriff. Bis zu 74% der Patienten unter 60 Jahren können anschließend wieder aktiv in Ihrem Beruf arbeiten [Svendsen et al., 1989].

1.2.3. Methode der PTA

Nach Lokalanästhesie der Punktionsstelle, Punktion und Anlage einer Schleuse, wird katheterassistent ein Führungsdraht in das Gefäß vorgeschoben, bis er die Stenose passiert hat. Über den Draht wird anschließend ein Ballonkatheter bis in den Bereich der Läsion vorgeschoben. Die korrekte Lage wird mittels Durchleuchtung kontrolliert. Anschließend erfolgt die Dilatation. Plaques werden durch den Druck in die Gefäßwand hineingepresst, die auf diese Weise irreversibel überdehnt wird. [Castaneda- Zuniga et al., 1980; Block P., 1984; Becker et al., 1989] und zu einer begrenzten und kontrollierten Zerreißung innerer Gefäßwandschichten bis in die Media führt. Die robustere Adventitia verhindert bei sachgemäßem Vorgehen eine völlige Ruptur des Gefäßes. Um die Rezidivgefahr möglichst gering zu halten, sollte der Ballondurchmesser dem

Innendurchmesser des gesunden Gefäßes entsprechen. Die Patienten werden nach dem Eingriff in der Regel stationär aufgenommen. Eine Bettruhe von 6- 24 Stunden mit Überwachung ist notwendig. Im Anschluss erfolgt eine Nachbehandlung mit Aspirin in einer Dosierung von 100mg/d.

1.2.4. Ergebnisse und Komplikationen

Die primären Erfolgsraten der PTA liegen, je nach Art und Lokalisation der Läsion, zwischen 80% und 100%. Abnahme des Durchmessers und Zunahme der Länge einer Stenose führen zu schlechteren Behandlungserfolgen [Schneider et al.,1982; Zeitler et al.,1983]. Langzeitergebnisse sind abhängig von ausreichenden peripheren Abflussverhältnissen, dem primären lokalen Behandlungserfolg, der medikamentösen Begleittherapie und der Reduzierung bzw. Vermeidung von Risikofaktoren. Die Beinerhaltungsrate beträgt 83,6% nach einem Jahr und 81,1% nach 3 Jahren [Alfke et al., 2007]. Aufgrund der Endothelschäden mit Thrombozytenadhäsionen und Reparationsvorgängen kann es zu Restenosen kommen. Versuche, diese durch systemische medikamentöse Therapie zu vermindern, haben bisher keine überzeugenden Ergebnisse gebracht. In bis zu 40% der behandelten Patienten werden durch Fortschreiten der Krankheit weitere Eingriffe notwendig [Vollmar et al.,1996].

Die Angioplastie hat niedrigere Komplikationsraten als die Bypassoperation [Heintzen et al., 1993]. Neben unspezifischen Komplikationen, wie Infektionen, Wundheilungsstörungen, Komplikationen durch Lokalanästhetika und Kontrastmittel kann es zu spezifischen Komplikationen, wie Nachblutungen im Bereich der Punktionsstellen, Gefäßwanddissektionen, akuten Verschlüssen oder Gefäßrupturen im manipulierten Bereich kommen. Unerwünschte Ablösung atheromatösen oder thrombotischen Materials kann periphere Gefäße embolisieren und eine lokale Lyse, eine perkutane Thrombektomie oder einen chirurgischen Eingriff nach sich ziehen. Diese Gefahr besteht besonders bei Läsionen, die jünger als 3 Monate sind, da noch keine ausreichende Wundadhärenz besteht. Der verkürzte stationäre Aufenthalt, die niedrigeren Kosten und eine geringere Mortalität sind weitere Vorteile der PTA [Hunink et al., 1994].

1.3. Die Perfusion der Muskulatur

Wie schon in 1.1.4. erwähnt, ist das klassische Symptom der pAVK-Patienten die eingeschränkt schmerzfreie Gehstrecke, bedingt durch die Minderperfusion der distal der

Stenose liegenden Muskulatur. Während es heutzutage mit verschiedenen Methoden möglich ist, die Flussgeschwindigkeit des Blutes in den Gefäßen zu messen (s.1.1.5), ist eine direkte Messung der Perfusion der Muskulatur noch nicht etabliert.

Die Perfusion der Muskulatur selbst wird von einer Vielzahl von zentralen (z.B. Herzminutenvolumen) und peripheren (lokalen) Faktoren beeinflusst und kann nicht durch isolierte Analyse einzelner Faktoren bestimmt werden. Neben der Viskosität, dem Hämatokrit usw. spielen Gefäßfaktoren, wie Länge und Durchmesser und die Innervation der Muskulatur eine wichtige Rolle. Die Muskulaturdurchblutung beträgt in Ruhe etwa 4-7ml/100 g Muskel, wobei ca. 12-20% der Kapillaren geöffnet sind. Nach Belastung beträgt der Anteil der offenen Kapillaren über 90% und die Durchblutung steigt bis auf 50-75ml/ 100g Muskel. Bei Belastung kommt es zu veränderten Fließeigenschaften des Blutes: Acidose oder Hypoxie führen zu einer Erhöhung der Erythrozytenrigidität, während Temperaturzunahme und die Steigerung der Blutflussgeschwindigkeit zu einer Viskositätsminderung führen [Chien et al., 1984] und so die Perfusion steigern. Der erhöhte Sympathikotonus und die myogene Reaktion führen zu lokalen Widerstandsänderungen und Umverteilung des Blutflusses. Eine Vasokonstriktion in nicht arbeitenden Muskeln verhindert eine "Luxusperfusion" und fördert die selektive schnelle Perfusionssteigerung, insbesondere bei dynamischer Arbeit. Hier spielt neben der Geschwindigkeit der Belastung auch die Amplitude eine Rolle. Statische Arbeit führt zwar initial auch zu einem Anstieg, erreicht aber schnell ein Steady state, bzw. fällt wieder ab [Leyk et al., 1998]. Die Durchblutung in Ruhe ist abhängig von der Körperposition und im Liegen durch Steigerung der Strömungsgeschwindigkeit verstärkt [Amery et al., 1973]. Die größte Durchblutungszunahme (Faktor 2,5) erfolgt in den ersten 10 Sekunden nach Arbeitsbeginn. Ein Fehlen von vergleichbaren zentralen Kreislaufantworten in diesem Zeitraum spricht für die überwiegende Bedeutung lokaler Mechanismen. Im weiteren Verlauf kommt es je nach Belastungsintensität und Menge der aktiven Muskelmasse durch Vagushemmung und Sympathikusaktivierung zu Korrekturen mit konsekutiver Durchblutungsabnahme, Einstellung eines Steady State oder weiterer Steigerung [Leyk et al., 1998; Rowell et al, 1993] der Perfusion. Nach Beendigung der Arbeit ist der Ausgangswert der Perfusion nach ca. 45-60 Minuten erreicht.

1.3.1. Abhängigkeit von Durchblutung und Muskulatur, Unterschenkel

Die Unterschenkelmuskulatur gliedert sich in eine vordere, hintere und seitliche Gruppe. Faszien unterteilen die Muskulatur in die Extensorenloge, die oberflächliche und tiefe Flexorenloge und die Peronaeusloge.

Die Extensorenloge (vordere Muskelgruppe) enthält den M. tibialis anterior, M. extensor hallucis longus, M. digitorum longus und M. peronaeus tertius. Die oberflächlichen Flexorenloge besteht aus dem M. triceps surae, bestehend aus den beiden Köpfen des M. gastrocnemius und dem M. soleus. Die tiefe Schicht der Flexoren besteht aus dem M. flexor digitorum longus, M. tibialis posterior, M. flexor hallucis longus und M. popliteus. Der M. peronaeus longus und brevis bilden die Peronaeusloge.

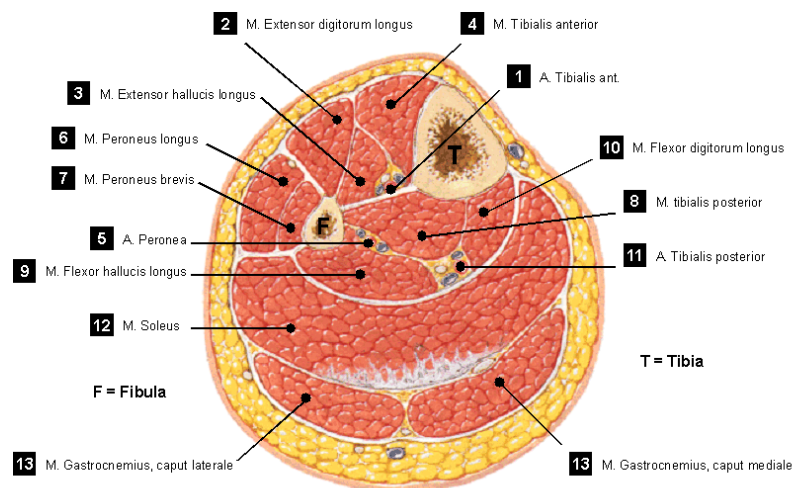


Abbildung 1 Anatomische Skizze Querschnitt Unterschenkel mit Darstellung der Muskeln und Leitarternen aus F. Netter, Atlas der Anatomie des Menschen, Tafel 491

Die A. poplitea (aus der A. femoralis communis -> A. femoralis superficialis) teilt sich distal des Kniegelenkes in die A. tibialis anterior und den Truncus tibiofibularis. Die A. tibialis anterior verläuft durch die Membrana interossea in die vordere Muskelloge und setzt sich am Fuß in die A. dorsalis pedis fort. Der Truncus tibiofibularis teilt sich in die A. fibularis und die A. tibialis posterior, die dann in die Aa. plantares mediales und

laterales übergeht. Die A. tibialis anterior versorgt die Extensoren, die A. tibialis posterior schwerpunktmäßig die oberflächlichen Flexoren und die A. fibularis die tiefen Flexoren und die Mm. Peronei.

Die Plantarflexion im Sprunggelenk wird ausgeführt von den oberflächlichen und tiefen Flexoren, sowie von den Mm. Peronei. Die Dorsalextension erfolgt durch die Extensoren.

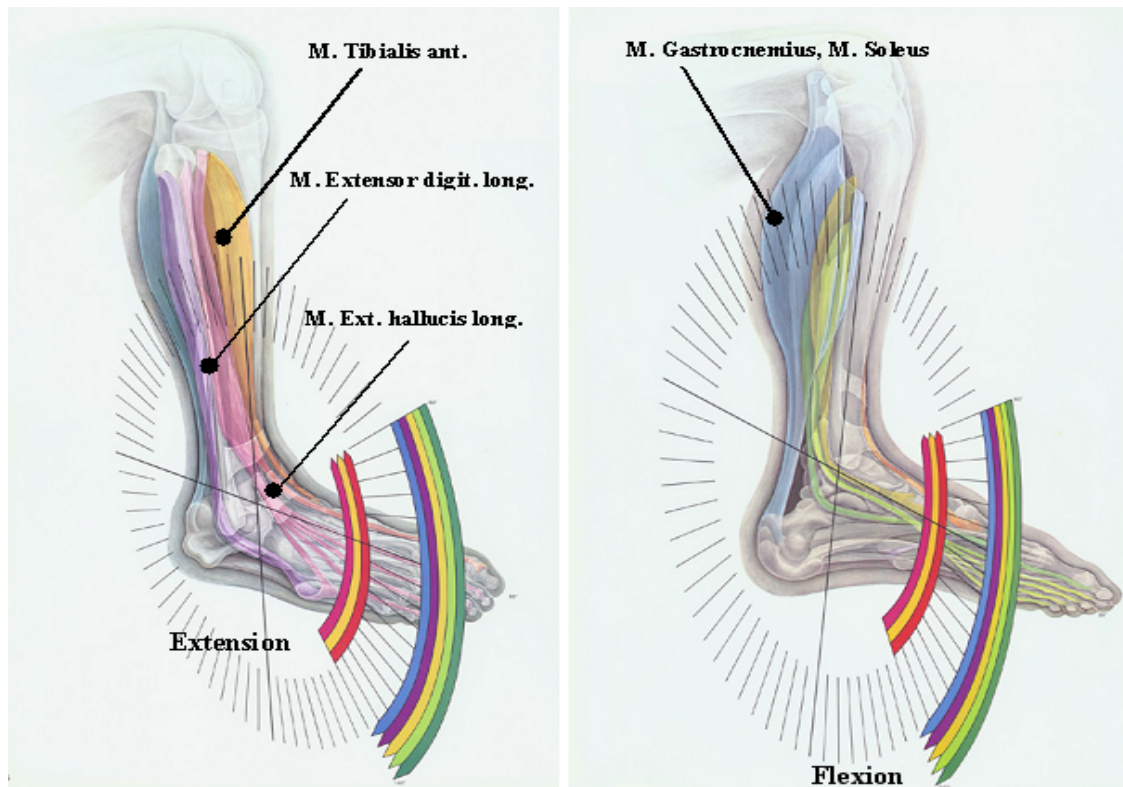


Abbildung 2: Physiologie der Fußbewegung aus Folia rheumatologica - Motilität von Hüfte, Schulter, Hand und Fuß, Ciba Geigy, 1979, Wehr/Baden

1.4. Messung der Perfusion der Skelettmuskulatur

Ein diagnostisches Problem der pAVK besteht, wie in 1.3. beschrieben, in der nicht sicheren Korrelation zwischen dem Ausmaß der proximalen Gefäßstenosierung und der Durchblutungsreserve der abhängigen Muskelgruppen. Bei Patienten mit diabetischer Mikroangiopathie können ausgeprägte sensomotorische und nutritive Defizite der distalen unteren Extremität vorliegen, ohne dass sich angiographisch relevante Gefäßstenosen oder klinisch fassbare Defizite der Extremitätenpulse nachweisen lassen. Umgekehrt

können hämodynamisch signifikante Stenosen der Beinarterien durch kollateralen Fluss und/oder angepasstes Patientenverhalten kompensiert werden bzw. klinisch inapparent bleiben [Kaltenbach et al., 1968]. Dieses Phänomen beruht auf der Tatsache, dass die Ruhedurchblutung der Muskulatur um ein Vielfaches geringer ist, als die Arbeitsdurchblutung (s.1.3.1.). Erst wenn die "Durchblutungsreserve" der Skelettmuskulatur ausgeschöpft bzw. pathologisch vermindert ist, kommt es zum Missverhältnis zwischen Durchblutungsbedarf und –angebot mit dem Symptom der Claudicatio [Gardner et al., 1991]. Aus epidemiologischer, präventivmedizinischer und klinischer Sicht kommt der Frühdiagnose der pAVK im präsymptomatischen Stadium auf Grund der hohen Prävalenz und der langzeitigen internistisch-konservativen Behandlungspflicht mit teils akut chirurgisch-radiologischer Interventionsnotwendigkeit hohe Bedeutung zu.

Aus der Perspektive der Prävention, der Objektivierung von Therapieergebnissen, z.B. der Pharmakotherapie der pAVK ist die Entwicklung eines Diagnoseverfahrens von hoher Bedeutung, welches nicht wie die invasiven, radiologischen Kathetertechniken primär morphologisch orientiert ist, sondern vor allem eine quantifizierte Beurteilung der Durchblutung direkt auf der Ebene des Erfolgsorgans, der ischämiebedrohten Muskulatur, ermöglicht.

Für eine exakte und reproduzierbare Beschreibung der Insuffizienz der Durchblutungsreserve haben sich beispielsweise Laufbanduntersuchungen mit definierten Belastungsprofilen bewährt. In der Realität nur selten angewendet, kann alternativ die Messung der reaktiven Hyperämie nach arterieller Drosselung, die reaktive Hyperämie nach Muskularbeit und die reaktive Hyperämie nach Muskularbeit unter gleichzeitiger arterieller Drosselung (ischämische Muskularbeit) als Funktionsprobe eingesetzt werden, um die gesamte mögliche Muskeldurchblutung zu erfassen [Kaltenbach et al., 1968].

Für eine quantifizierende Messung der Durchblutungsreserve der oberen Extremität haben Guirov et al. [Guirov et al., 1997] einen ischämieinduzierten Ermüdungsindex eingeführt, der auf der repetitiven Flexion der Finger gegen einen Drehmomentwiderstand von 1,82 Nm beruht. Nach Angaben dieser Autoren ist dieses Verfahren zum chirurgischen Therapieentscheid und zur Verlaufskontrolle besser geeignet als die Arteriographie. Für die untere Extremität haben McPhail und Mitarbeiter [McPhail et al., 2001] ein nicht-invasives, kostengünstiges und objektives Verfahren vorgestellt, welches auf der

wiederholten aktiven Plantarflexion des Fußes (Zehenstand) gegen das eigene Körpergewicht beruht. Die Ergebnisse dieses patientenverträglicheren Untersuchungsverfahrens korrelieren gut mit den Daten der Laufbanduntersuchung. Nach Angioplastie femoro-poplitealer Stenosen erwies sich die Duplexuntersuchung als ungeeignet, den hämodynamischen und klinischen Therapieerfolg vorherzusagen [Spijkerboer et al., 1996]. In der chirurgisch relevanten Bestimmung der Amputationshöhe ist außerdem die Messung des transkutanen Sauerstoffpartialdrucks möglich. In einer Studie von Cyba-Altunbay et al. [Cyba-Altunbay et al., 1985] konnte zwar eine gute Übereinstimmung der transkutanen Sauerstoffdruckwerte mit der Durchgängigkeit der tiefen Femoralarterien gezeigt werden, aber keine sichere Korrelation mit den präoperativ gemessenen Dopplerdrücken in der Knöchelgelenke nachgewiesen werden. Prinzipiell ist die Methode der transkutanen Sauerstoffdruckmessung dadurch beeinträchtigt, dass lediglich die Durchblutung von Haut und Subcutangewebe, nicht aber die subfasziale Durchblutung bestimmt wird.

1.4.1. Messung der Perfusion mittels der Xenon-Auswaschmethode

Mehrere Arbeitsgruppen [Kaltenbach et al., 1968; Jelles et al., 1987; Petersen et al., 1967; Corman et al., 1970] haben sich mit Hilfe von Xenon¹³³ Auswaschuntersuchungen bereits Ende der sechziger Jahre um eine direkte Messung der Muskeldurchblutung bemüht. Trotz der 1980 berichteten computerisierten Auswertung der Xenon¹³³ Auswaschuntersuchung wurde dieses Verfahren bis dato nicht in den klinischen Untersuchungsstandard übernommen. Prinzipiell ist dieser Untersuchungsansatz durch die Tatsache limitiert, dass die Muskulatur ein Mehrkompartiment-System darstellt, dessen Xenon-Auswaschkoeffizient nur unzureichend die tatsächliche Durchblutung angibt [Petersen et al., 1967]. Zusätzlich zum nicht unerheblichen technischen Untersuchungsaufwand sind ursächlich für die fehlende Methodenverbreitung der Xenon¹³³ Auswaschuntersuchung deren relative Invasivität durch die intramuskuläre oder intradermale Injektion, eingeschränkte Verfügbarkeit und Untersuchungsreproduzierbarkeit sowie die hohen Anforderungen an die Patienten-Compliance zu nennen. Darüber hinaus konnten Jelles et al. [Jelles et al., 1987] in einem Doppelblindversuch zeigen, dass ein therapieassoziiertes Vorfußödem die Perfusionsmessung mit der Xenon¹³³ Auswaschmethode verfälscht.

1.4.2. Messung der Perfusion mittels MRT

Schon kurz nach Entdeckung der Kernspinresonanz entdeckten Bloch und Purcell, dass die Bewegung von Spins im Magnetfeld Veränderungen des Resonanzsignals verursacht. [Bloch F., 1946; Purcell et al., 1946]. 1956 erfolgten erste Versuche zur Flussgeschwindigkeitsmessung [Bowman et al., 1959; Handelsmann H., 1994]. Hahn beschrieb 1960 das Verhalten sich bewegender Spins in einem Magnetfeld [Hahn E., 1960]. 1980 fand erstmals die Magnetresonanzangiographie (MRA) als Methode zur Flussquantifizierung und Gefäßdarstellung klinische Anwendung [Weeden, van J., 1985]. Verschiedene Techniken ermöglichen heute die Untersuchung sämtlicher Gefäße des Körpers, so dass diese Methode heute als Standarddiagnostik verwendet wird [Reimer et al., 1998]. In Modellversuchen konnte mit der Magnetresonanztomographie durch Flussgeschwindigkeitsmessungen eine ähnlich gute Bestimmung des Stenosegrades wie für die intravasale Ultraschallsonde erzielt werden [Hoppe et al., 1998] und zur Kontrolle des Gefäßlumens vor und nach der Intervention verwendet werden. Zur Vorbereitung der Bypass-Chirurgie bei Patienten mit ausgeprägter diabetischer Mikroangiopathie und Unterschenkelischämie gewinnt die dynamische kontrastmittelverstärkte Kernspintomographie (DCE-MRT) zunehmend an Bedeutung [Kreitner et al., 2000]. Die onkologisch orientierte Bildgebung unternahm mit Hilfe der DCE-MRT Anstrengungen zum Nachweis und zur Differenzierung der Vaskularisierung von Neoplasien [Delorme et al., 1998] unter besonderer Berücksichtigung der Gefäßpermeabilität und lokalen Perfusion. Dank computerunterstützter Bildanalyse gelang es, die intravasale Sauerstoffsättigung [Li et al., 1998], die Tumordurchblutung und Endothelpermeabilität nicht-invasiv zu messen [Alfke et al., 2004, Zhu et al., 2000].

1.4.3. Relevanz des MRT für die klinische Studie

Erste Versuche, die klinische Relevanz von Stenosen anhand der Perfusion der abhängigen Muskulatur zu verifizieren wurden, wie oben angeführt, mit der Xenon-Methode unternommen. Da diese Methode invasiv ist, nur eingeschränkt eingesetzt werden kann und für den Patienten eine nicht unerhebliche Belastung darstellt (s.1.4.1.) wäre eine Perfusionsmessung mittels MRT eine wichtige Alternative und eine wesentliche Verbesserung zur Diagnostik, Verlaufskontrollen von Therapieeffekten, im Bereich von Studien und der Prävention. Von Interesse ist außerdem die Gewinnung prognostischer Kriterien zur Verlaufsbeurteilung. Das MRT kann alle Gefäß-, und Muskelregionen des Körpers suffizient und unabhängig vom Untersucher darstellen, ist

Nicht-Invasiv und verzichtet auf ionisierende Strahlung zur Bilddarstellung. Aufgrund dessen ist die Technik ideal für Folgeuntersuchungen zur Dokumentation von Langzeitergebnissen. Wegen besonderer Anforderungen an die Datenakquisition (Simulation der Belastungssituation, Bewegungsartefakte) und Datennachverarbeitung (Signal-Rausch-Verhältnis, Registrierung), aber auch an die Patienten-Compliance (Ischämietoleranz unter Belastung) ist die funktionelle Bildgebung an Körperstamm und Extremitäten noch nicht etabliert. Ein valider Goldstandard steht als Außenkriterium für die erhobenen kernspintomographischen Messwerte nicht zur Verfügung.

Die Angemessenheit dieses Diagnoseverfahrens wird einerseits bestimmt durch die methodische Sensitivität und Spezifität, andererseits durch:

- die Nicht-Invasivität
- die fehlende Strahlenbelastung
- die verfahrensbezogenen Risiken und Indikationseinschränkungen
- die Methoden-und Untersucherverfügbarkeit
- die Compliance der zu untersuchenden Population
- die relativ hohen Kosten
- die Objektivität

1.4.3.1. Die Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Magnetresonanztomographie ermöglicht es, Schnittbilder des menschlichen Körpers in jeder Ebene zu erzeugen. Im Gegensatz zur CT und anderen Techniken, die mit Hilfe von Röntgenstrahlen Bilder erzeugen, besteht nach bisherigen Erfahrungen, bei einer MRT Untersuchung bei den klinisch heute üblichen Magnetfeldstärken bis 3 Tesla kein gesundheitliches Risiko. Die Bilder entstehen durch das Magnetresonanzsignal der Wasserstoffkerne der Körpergewebe und machen einen hohen Weichteilkontrast möglich. Diese Resonanz wurde 1946 erstmals von Bloch [Bloch F, 1946] und Purcell [Purcell et al, 1946] beschrieben und fand ihre Anwendung zunächst in der Chemie und Molekularphysik im Rahmen der spektroskopischen Strukturuntersuchung. 1973 zeigte

Lauterbur [Lauterbur et al., 1973], dass das Kernresonanzsignal zur Erzeugung von Schnittbildern genutzt werden kann. Damadian setzte 1977 erstmals einen MR-Tomographen zur Erzeugung von Bildern des menschlichen Körpers ein [Damadian et al., 1977]. Danach durchlief die MRT eine rasante Entwicklung, u.a. bedingt durch Verbesserungen der Computertechnologie.

Im Wesentlichen beeinflussen drei spezifische Parameter das Kernresonanzsignal in der klinischen Bildgebung:

- Dichte der Wasserstoffkerne (Spindichte)
- Spin-Gitter-Relaxationszeit T1
- Spin-Spin-Relaxationszeit T2

Andere Effekte, die sich auf das Signal auswirken sind v. a. die Bewegung der Kerne durch Diffusion oder Fluss im Körper. Diese Artefakte werden heutzutage nicht generell ausgeschaltet, sondern für die Visualisation von Phänomenen, wie z.B. den Fluss der Wasserstoffkerne genutzt. In der Gradientenechosequenz ist der Bildkontrast abhängig von der Repetitionszeit, der Echozeit und dem Flip-Winkel. Der Vorteil dieser Sequenz liegt in der deutlich kürzeren Messzeit.

1.4.3.2. *MRT Kontrastmittel*

Die bildliche Darstellung anatomischer Strukturen hängt entscheidend vom Signalkontrast zwischen den einzelnen Geweben ab. Je höher dieser ist, desto genauer können einzelne Strukturen voneinander abgegrenzt werden. Die Signalintensitätsmessungen in dieser Studie stützen sich auf das pharmakokinetische Verteilungsprinzip von Substanzen, die aus dem Intravasalraum in den Extrazellularraum diffundieren und dort aufgrund des organ- bzw. kompartmenttypischen feingeweblichen Aufbaus bestimmte Konzentrationen erreichen [Degani et al., 1997]. Der Einfluss von paramagnetischen Substanzen auf die Protonenrelaxation wurde schon 1946 von Bloch [Bloch F., 1946] beschrieben. Die Beschreibung der intravenösen Applikation zur Erhöhung des Gewebekontrastes folgte 1978 von Lauterbur et al [Lauterbur et al., 1978]. MR Kontrastmittel sind paramagnetische Substanzen, die durch Dipol-Dipol Wechselwirkungen zwischen ungepaarten Elektronen und Protonen zu einer Verkürzung der longitudinalen Relaxationszeit und damit höherer Signalintensität, vor allem im T1 gewichteten Bild

führen. Das gängigste kernspintomographische Kontrastmittel Magnevist® (Gd-DTPA = Gadolinium-diethylenetriamine-penta-acetic-acid) führt zu einer Verkürzung der T1- und in hohen Konzentrationen der T2-Relaxationszeit. U.a. wegen der Toxizität von Gadoliniumionen wird es in Form eines Chelats in fester Bindung genutzt. Das Kontrastmittel diffundiert aus dem Intravasal- in den Extravasalraum, passiert nicht die intakte Blut-Hirn-Schranke und wird renal durch glomeruläre Filtration nach einer Plasmahalbwertszeit von 90 Minuten ausgeschieden. Es führt zu einer messbaren, Signaländerung, sowohl in den zu- und abführenden Gefäßen als auch in den abhängigen Organen, d.h. den einzelnen Muskelgruppen des Unterschenkels. Schon geringste Konzentrationen führen zu einer deutlichen Verkürzung der Relaxationszeit und starken Erhöhung der Signalintensität [Weinmann et al., 1990]. Verteilung und Gradient werden entscheidend durch die Menge und Applikationsform, die systemische und lokale Hämodynamik, die Makro- und Mikroanatomie der Gefäße, die Kapillardichte und -aufbau bzw. deren Schädigung und physikochemische Eigenschaften des Pharmakons bestimmt. Die Dosierung beträgt in der Regel 0,1-0,3 mmol/kg Körpergewicht. In 1,5% der Fälle kommt es zu leichten Nebenwirkungen (Haut- und Schleimhautreaktionen, Erbrechen). Mittelschwere Nebenwirkungen sind in 0,06% der Fälle zu erwarten (Hypotonie, Orthostase, Tachykardie). Schwere Nebenwirkungen treten in 6x 10⁻⁵ der Fälle auf (anaphylaktische Reaktion bis hin zum Schock mit kardiovaskulärem Versagen).

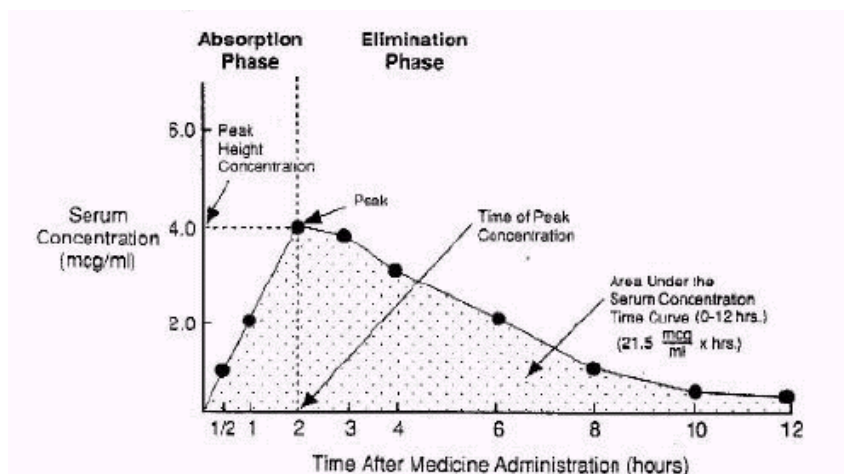


Abbildung 3 Pharmakokinetisches Prinzip der Wirkstoffverteilung
aus Dittert und DiSanto, American Pharmaceutical Association,
1973

1.5. Ziel der Studie

Die Anwendung dynamischer kontrastverstärkter Kernspintomographie und die computerunterstützte Auswertung von Parameterbildern hat in der onkologischen Bildgebung gezeigt, dass es möglich ist, die Perfusion von Organen direkt zu messen (s.1.4.2.). Dies führt zu der Annahme, dass sich die Perfusion der Unterschenkelmuskulatur als von der pAVK betroffenes Organ numerisch-quantitativ und, bei guter Ortsauflösung, auch ausreichend morphologisch beschreiben und darstellen lässt.

Kernspintomographische Kenndaten zur objektiven, quantitativen, nicht-invasiven Messung der regionalen Unterschenkeldurchblutung sollen direkt am Erfolgsorgan erhoben werden. Durch die repetitive Abtastung von Geweben kommt es zu Signalintensitätsunterschieden zwischen Ruhe- und Belastungsbedingung in jedem Bildpunkt. Es ist anzunehmen, dass sich die Durchblutung der Unterschenkelmuskulatur durch das Verfahren quantitativ und bei guter Ortsauflösung auch morphologisch ausreichend beschreiben und darstellen lässt. Der Nachweis eines messbaren Effekts (Signalintensität), der mit der Durchblutung der Unterschenkelmuskulatur in Beziehung gesetzt werden kann und der Nachweis einer durchblutungsabhängigen Änderung dieses Effekts (Differenz der Signalintensitäten) ist das Ziel dieser Studie. Mit computerbasierter Auswertung der zeitbezogenen Kontrastmittelaufnahme und der Signalintensitätsänderung sollen Parameterbilder gefunden werden, die reproduzierbar zur lokalen Durchblutungsmessung verwendet werden können.

2. Patienten und Methode

In der Zeit von Juni 2001 bis Juni 2002 wurde die im Folgenden beschriebene Studie in der Klinik für Strahlendiagnostik des Klinikums der Philipps Universität Marburg (Direktor Prof. Dr. med. K. J. Klose) durchgeführt.

2.1. Studienform

Das Studiendesign im Teil I und Teil II des Forschungsvorhabens ist unterschiedlich. In der initialen Probandenstudie (Teil I der Studie) ist das relevante Zielkriterium der Nachweis der möglichen nicht- invasiven Erfassung der Durchblutungsänderung der Unterschenkelmuskulatur vor und nach Belastung und das Finden auswertungsrelevanter Parameter für eine computerunterstützte, reproduzierbare Messmethode. Dieser Teil gilt auch der Etablierung der Messmethodik inklusive der Auswertung und Lagerung der Patienten. Desweiteren werden in diesem Teil die Messprotokolle etabliert, evaluiert und ggf. angepasst. Diese wird dann in einem Kollektiv von Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit und Interventionsindikation vor und nach PTA eingesetzt (Teil II der Studie). Die Studie erfolgte als Teilprojekt (Arbeitspaket G-100) im Forschungsverbund VICORA (Virtuelles Institut für Computerunterstützung in der klinischen Radiologie). Ziel des Forschungsvorhabens dieses Institutes ist die Entwicklung von Softwareassistenten, die in der computerunterstützten Auswertung dynamischer, kontrastmittelverstärkter Kernspintomographien des Unterschenkels die Darstellung und quantitative Messung der Unterschenkeldurchblutung ermöglichen.

2.2. Teil I, Probandenkollektiv

2.2.1. Kriterien

Die Probanden wurden durch ein Informationsblatt und ein persönliches Aufklärungsgespräch über die Studie informiert. Falls keine Ausschlusskriterien vorlagen und sie zu einer Teilnahme an der Studie bereit waren, erfolgte nach einer detaillierten Beschreibung des Studienablaufs und einer schriftlichen Einverständniserklärung zur Studie und Durchführung eines MRTs die Aufnahme in die Studie. Die Aufklärung erfolgte in mündlicher und schriftlicher Form gemäß den Richtlinien der "Kommission für Ethik in der ärztlichen Forschung" der Philipps -Universität Marburg. Eingeschlossen werden alle Männer und Frauen ab 18 Jahre, sofern keine Ausschlusskriterien vorliegen.

Ausschlusskriterien:

- fehlende Einwilligung in die Studie oder MRT Untersuchung
- Kontraindikationen für die kernspintomographische Untersuchung (Herzschrittmacher, implantierte Defibrillatoren, Kochleaprothesen, Neurostimulatoren, Infusionspumpen, dislozierbare ferromagnetische Fremdkörper, Klaustrophobie)
- Vorliegen einer Gefäßerkrankung
- bestehende oder nicht sicher auszuschließende Schwangerschaft
- allergische Reaktionen (insbesondere auf Kontrastmittel) in der Vorgeschichte
- Allgemeinzustand, der einen störungsfreien Ablauf unwahrscheinlich macht

2.2.2. Probandenkollektiv

In der Zeit vom Juni 2001 bis September 2001 wurden in der Abteilung für Strahlendiagnostik 10 Probanden vor und nach Belastung im MRT gemessen, sieben Männer und drei Frauen. Das mittlere Alter der Studienteilnehmer lag bei 28,3 Jahren. Bei allen Probanden wurde eine ausführliche, standardisierte Anamnese mit besonderer Berücksichtigung eventueller Gefäßprobleme und Risikofaktoren für eine pAVK erhoben. Bei keinem der Probanden lagen zum Zeitpunkt der Untersuchung Anhaltspunkte für eine bestehende Gefäßerkrankung oder andere Beschwerden körperlicher Art vor.

2.2.3. Teil II, Vergleich vor und nach radiologischer Intervention am Patientenkollektiv

Die Studie wurde als prospektive Kohortenuntersuchung durchgeführt, um die bei den Probanden bestimmten Parameter zu validieren. Alle Patienten bei denen nach einer DSA die Indikation zu einer cruralen PTA im Bereich zwischen der A. poplitea und den Unterschenkelarterien gestellt wurde, wurden durch ein Informationsblatt und ein persönliches Aufklärungsgespräch über die Studie informiert. Falls keine Ausschlusskriterien vorlagen und die Patienten zu einer Teilnahme an der Studie bereit waren, erfolgte nach einer detaillierten Beschreibung des Studienablaufs und einer schriftlichen Einverständniserklärung zur Studie und Durchführung eines MRTs die Aufnahme in die Studie. Die Aufklärung der in die Studie aufzunehmenden Patienten

erfolgte in mündlicher und schriftlicher Form gemäß Richtlinien der "Kommission für Ethik in der ärztlichen Forschung" der Philipps -Universität Marburg.

Es wurden alle Patienten eingeschlossen, die nach Aufklärung zur Teilnahme an der Studie bereit waren und bei denen aufgrund einer Unterschenkelischämie nach DSA eine Indikation zur transluminalen Angioplastie bestand.

Ausschlusskriterien, zusätzlich zu den in Punkt 3.2.1. beschriebenen Kriterien:

- nicht einwilligungsfähiger Patient
- Notfallintervention bei vital bedrohter Extremität
- Grundkrankheiten, die längeres flaches und ruhiges Liegen unmöglich machen

Folgende Kriterien führten zu einem Ausscheiden von Patienten aus der Studie:

- die geplante PTA des Gefäßes war technisch nicht möglich (2 Patienten)

2.2.4. Patientenkollektiv

Gemessen wurden zwölf Patienten. In die Studie aufgenommen wurden zehn Patienten (Ausschlusskriterien s.o.). Insgesamt aufgenommen wurden sieben Männer und drei Frauen 77,3 Jahre. Sämtliche Patienten befanden sich im Stadium IV der pAVK nach Fontaine (s.1.1.3), bzw. Stadium 5-6 nach Rutherford. Bei allen Patienten wurde eine ausführliche, standardisierte Anamnese erhoben. Besonders berücksichtigt wurden die klinischen Zeichen der pAVK, zurückliegende Gefäßerkrankungen und Interventionen, spezifische Risikofaktoren der pAVK und die Einnahme von Medikamenten unter Einsicht der Krankenakte. Die untersuchungsrelevanten Parameter wurden auf speziell erstellten Dokumentationsbögen erfasst.

2.3. Ablauf der Studie

2.3.1. Vorbereitung

Den Personen wurde eine 22G Verweilkanüle in die Cubitalvene gelegt. Vor Beginn der Messung erfolgte die korrekte Lagerung der Personen auf dem Untersuchungstisch, so dass sich in Rückenlage der maximale Unterschenkelquerschnitt im longitudinalen Zentrum der Body-Array Spule befand. Um Bewegungsartefakte zu vermeiden, wurde

der Raum zwischen Tisch und Bein und zwischen Bein und Spule gepolstert. Bei Bedarf erfolgte zusätzlich eine Unterpolsterung im Bereich der Ferse. Die Person wurde an die Kontrastmittelspritze angeschlossen. Vor der ersten Sequenz lag eine fünfzehnminütige Adaptation durch ruhige Rückenlage im Kernspintomographiegerät zur Vermeidung von orthostatisch bedingten Dysregulationen der Beinmuskulaturdurchblutung. Die Personen bekamen eine Klingel für Notfälle und Kopfhörer und wurden, mit den Füßen zuerst, in den Magneten des Kernspintomographen gefahren. Zwischen dem Untersucher und der Person bestand während der sich anschließenden Untersuchung jederzeit Sichtkontakt und die Möglichkeit der verbalen Kommunikation.



Abbildung 4 Lagerung im Kernspintomographiegerät

2.3.2. Durchführung der kernspintomographischen Untersuchungen

Die Untersuchungen wurden mit dem Kernspintomographen Siemens Magnetom Impact Expert® mit einer Feldstärke von 1,0 Tesla in der radiologischen Abteilung der Klinik für Strahlendiagnostik der Universitätsklinik Marburg durchgeführt. Gefahren wurde ein dynamisches MRT (Akquisitionsdaten: T1w TR 50 TE 6,0 Flipwinkel 70°. FOV 32 cm ventro- dorsal eingeschränkt, 256 x 256er Matrix, Fettsättigung, Gradientenechosequenz FLASH 2D). Die Schichtdicke betrug 10 mm. Es wurden simultan 3 Schichten erfasst, von denen die mittlere Schicht am Punkt des größten Unterschenkeldurchmessers lag, die

anderen jeweils 6 cm kranial und 6 cm kaudal. Die kernspintomographische Untersuchung begann mit der Erstellung von Übersichtsbildern, sog. Lokalizern, zur Darstellung der Unterschenkel in koronarer und transversaler Schnittführung. Mit deren Hilfe konnten wir die mittlere Schicht auf die Stelle des größten Unterschenkeldurchmessers lokalisieren.

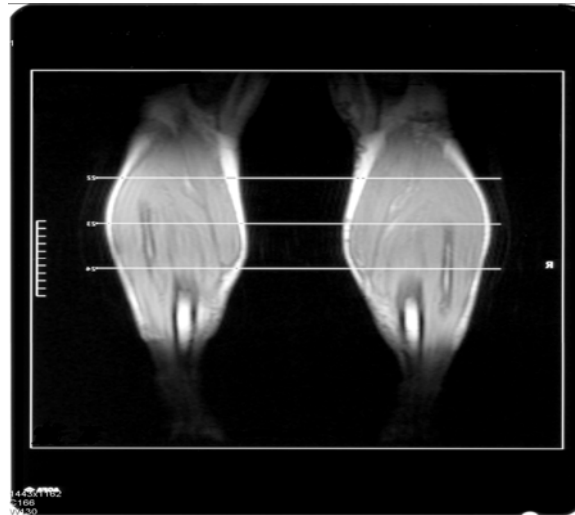


Abbildung 5 Lokalizier in koronarer Schnittführung mit Einzeichnung der drei Schnittebenen. Die mittlere Schicht befindet sich auf Höhe des größten Unterschenkeldurchmessers

Anschließend folgten zwei identische Untersuchungssequenzen. Jede Untersuchungssequenz bestand aus 73 Messungen à 8,3 Sekunden (10,1 Minuten pro Messung), in der die Personen ruhig liegen mussten. Nach den ersten 5 Messungen erfolgte die Bolusinjektion des Kontrastmittels (s.3.4.3). Nach der ersten Ruhesequenz wurde der Proband dazu aufgefordert, die Füße ohne Mitbewegung der Beine aktiv alternierend in Dorsalextension und Plantarflexion am subjektiven Leistungsmaximum fünf Minuten zu bewegen. Daran schloss sich die zweite Messreihe (Belastungssequenz), die nach erneuter Bolusinjektion des Kontrastmittels identisch der Ersten durchgeführt wurde. Insgesamt dauerte die beschriebene Untersuchung für den Probanden etwa 35 Minuten. Nach Abschluss der Untersuchung, wurde die Person nach dem Befinden befragt. Bei gutem Allgemeinzustand waren keine weiteren Maßnahmen notwendig.

In unserer Arbeit verwendeten wir das Kernspintomographie- Kontrastmittel Magnevist® (Gd-DTPA=Gadolinium-diethylenetriamine-penta-acetic-acid) der Firma Schering. Es wurde als Bolus in einer Konzentration von 0,2 mmol/kg Körpergewicht über eine 22G-

Verweilkanüle, gefolgt von einem 20 ml Bolus steriler, isotoner Kochsalzlösung, intravenös in die Cubitalvene injiziert. Die Injektionsgeschwindigkeit betrug mit Injektomat 2,0 ml/sec.

2.4. Datenerfassung und Datenauswertung

Die Primärdaten wurden anonymisiert über eine Exportfunktion von der MRT-Konsole auf den VICORA-Forschungsrechner mit integrierter Auswertungs- Software übertragen. Dadurch konnten Übertragungsfehler durch manuelle Dateneingabe vermieden werden.

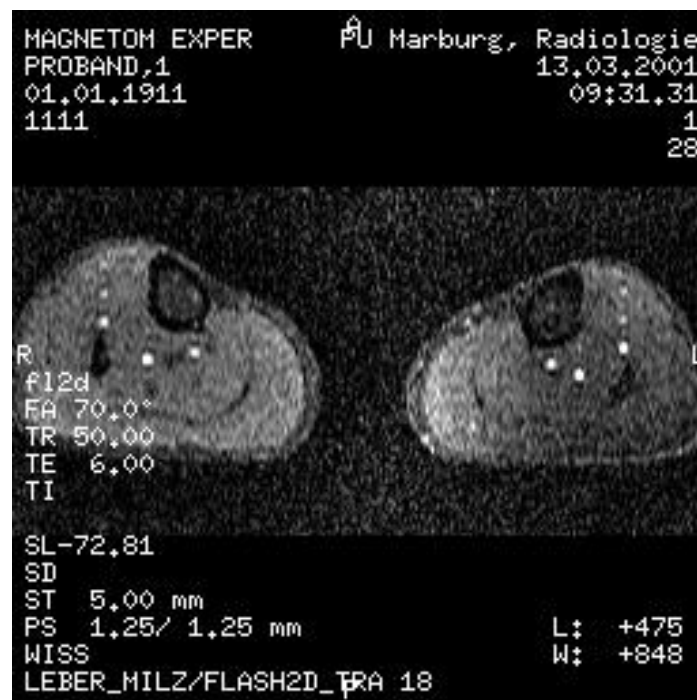


Abbildung 6 Muskelquerschnitt auf dem Monitor des Kernspintomographen

Alle Daten wurden in standardisierten Bögen erfasst, anhand einer Schlüsselliste mit einer eindeutigen Nummer versehen und in einer eigens dafür vorgesehenen Datenbank auf dem designierten VICORA Forschungsrechner abgelegt. Die Patienten sind auf die Speicherung personenbezogener Daten in anonymisierter Form gemäß dem Hessischen Datenschutzgesetz hingewiesen worden.

2.4.1. Auswertung der Bilder

Die Datenauswertung der einzelnen Parameter erfolgte nach Muskeln getrennt in einer jeweils zu Beginn der Studie festgesetzten Reihenfolge, welche sich anatomisch an den

Muskellogen des Unterschenkels orientierte. Ausgewertet wurde immer der mittlere Schnitt am Punkt des maximalen Unterschenkel durchmessers in einer vorher festgelegten Reihenfolge:

Extensoren			Peroneus		Tiefe Flexoren		Oberflächliche Flexoren
1	M.extensor digitorum longus	4	M.peroneus brevis	6	M.tibialis posterior	9	M.soleus
2	M.extensor hallucis longus	5	M.peroneus longus	7	M.flexor hallucis longus	10	M.gastrocnemius
3	M.tibialis anterior			8	M.flexor digitorum longus		

Tabelle 3 Reihenfolge der Muskelauswertung

Die Auswertung der Daten erfolgte mit dem Computerprogramm DynaVision, das speziell für die Auswertung dynamischer Messungen für die VICORA Forschungsprojekte entwickelt wurde. Pro Muskel wurde ein ROI (Region of Interest) eingezeichnet, der sich an den Begrenzungen des Muskels orientierte. Die Querschnittsflächen beider Köpfe des M. gastrocnemius wurden zu einer Messregion zusammengefasst. Die Berechnung von Parametern für das eingezeichnete ROI erfolgte durch die integrierte Software. Die Änderung der Signalintensität in einer definierten Region (ROI) wurde als Kurve dargestellt, aus denen sich charakteristische Parameter und graphische Darstellungen berechnen ließen.

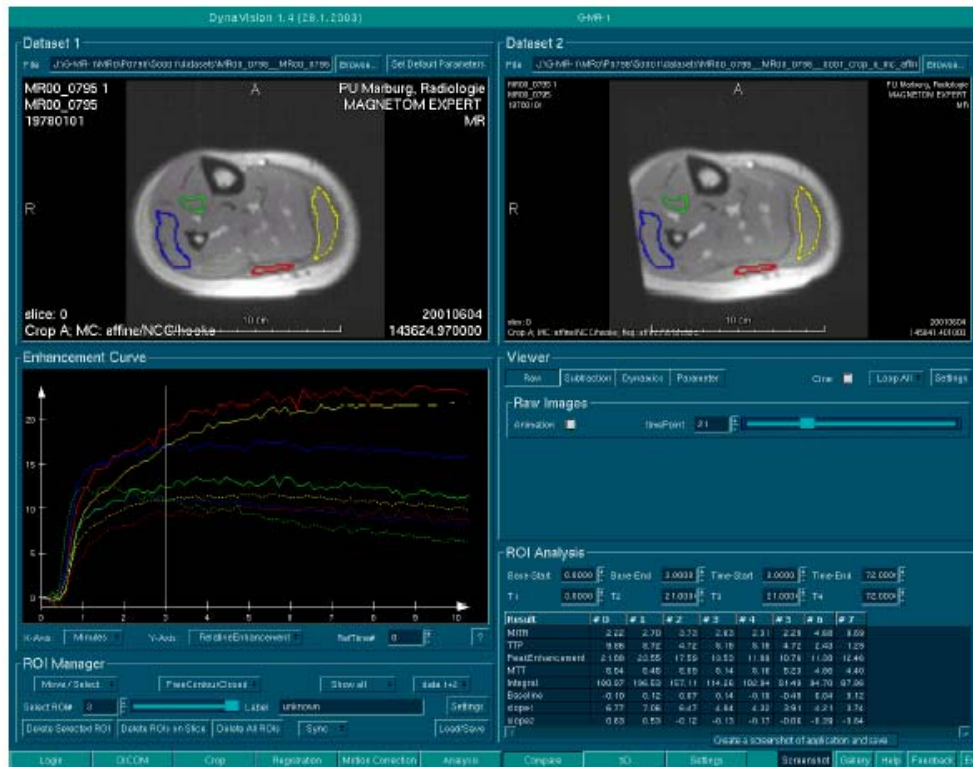


Abbildung 7 Auswertung mit Dynavision, eingezeichnete ROIs entlang definierter Muskeln

Die Auswertungsparameter berechneten sich direkt und indirekt aus den gemessenen Signalintensitäten.

Aus den Signalintensitätskurven ließen sich acht semi- quantitative Parameter berechnen:

- die maximale Kontrastmittelanreicherung (Peak Enhancement, PE). Berechnet sich aus der Differenz der Signalintensität zwischen der Baseline und dem Maximum der Kurve zwischen Messbeginn und Messende und entspricht dem Sättigungsniveau.
- die Anreicherungs geschwindigkeit (Slope1) berechnet sich zwischen Beginn (Messpunkt des ersten Anstiegs der Kurve) und Ende (Messpunkt, nach dem kein weiterer Anstieg der Kurve mehr folgt) der Einwaschkurve und entspricht der Steigung der Einwaschkurve.
- die mittlere Anreicherungs geschwindigkeit (Maximum- Intensity- to-Time-Ratio, MITR) berechnet sich zwischen dem Startpunkt der Messreihe und dem Punkt der maximalen Intensität und entspricht der mittleren Kurvensteigung bis zum Maximalwert.

- der Zeitpunkt des Maximums (Time to Peak, TTP). entspricht dem Zeitpunkt der maximalen Signalintensität.
- die Auswaschgeschwindigkeit (Slope2). berechnet sich zwischen Beginn (Messpunkt des ersten Abfalls der Kurve) und Ende (Messpunkt, nach dem kein weiterer Abfall der Kurve mehr folgt) der Auswaschkurve und entspricht der Steigung/ dem Abfall derselben
- die mittlere Anflutungszeit des Kontrastmittels (Mean-Transit-Time, MTT) entspricht der Fläche unter der Kurve bis zum Messpunkt der maximalen Signalintensität. Die MTT ist mit Einschränkung zu betrachten, da sie nur für Einkompartmentgewebe uneingeschränkte Aussagekraft hat. Trotzdem zeigt sie eine für das Kontrastmittel charakteristische Signalintensitätsänderung nach Anfluten.
- die Fläche unter der Kurve (Integral).
- die mittlere Signalintensität zwischen Beginn der Messung und Anfluten des Kontrastmittels (Baseline). berechnet sich aus der Differenz des ersten Messpunktes und dem Beginn der Steigung durch Anfluten des Kontrastmittels. Um eine Baseline zu bekommen, erfolgte die Kontrastmittelgabe erst nach der 5. Messung, so dass die der Beginn der Steigung zwischen der 6.- 8. Messung lag.

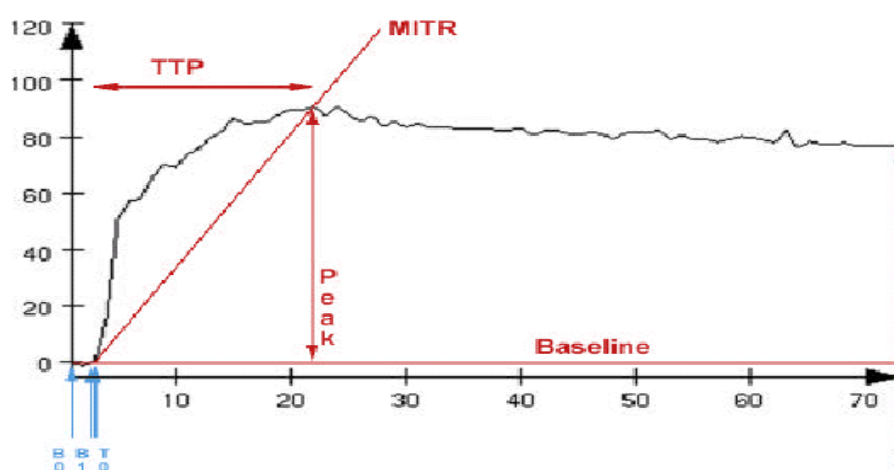


Abbildung 8 TTP, MITR, Integral

2.4.2. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte unter Mitarbeit von Herrn Zöfel, Statistiker am Fachbereich Statistik der Universität Marburg.

Zunächst wurde die Verteilung der Messwerte mit dem Kolmogorov-Smirnow-Anpassungstest auf ihre Verteilung hin geprüft. Bei einer Normalverteilung wurde bei der weiteren Auswertung der T-Test für gepaarte Stichproben angewandt. Fand sich keine Normalverteilung wurde der Wilcoxon Test für verbundene Stichproben verwendet. In der Studie ergab sich in keinem Fall eine Normalverteilung der Werte, so dass nur der Wilcoxon Test zur Anwendung kam.

Eine Fehlerwahrscheinlichkeit von weniger als 5 Prozent ($p < 0,05$) wurde als signifikant gewertet. Als Statistik Software wurde SSPS für Windows, Version 11.0, SPSS Inc, benutzt.

2.4.3. Fragestellung der Studie

Es stellen sich die folgenden Fragen für die Studie:

Ermöglicht die klinische Anwendung der kontrastmittelverstärkten Kernspintomographie am Unterschenkel durch Verwendung von Parameterbildern eine Unterscheidung zwischen Ruhe-, und Belastungsbedingungen?

Welche Parameterbilder sind geeignet, Durchblutungsunterschiede der Unterschenkelmuskulatur vor und nach Belastung darzustellen?

Ist es möglich die Perfusion zu quantifizieren und kann ein Erwartungswert der Durchblutungsreserve angegeben werden?

Für Teil II der Studie stellt sich zusätzlich die Frage:

Können anhand der ermittelten Parameter bei Patienten mit pAVK Unterschiede der Durchblutungsreserve vor und nach PTA dargestellt werden?

3. Ergebnisse

3.1. Bildliche Darstellung

Die Übertragung der Bilder von der MRT Konsole auf den ILAB Computer zur weiteren Auswertung war stets problemlos möglich. Qualitativ waren die Bilder gut, die einzelnen Muskeln waren gut voneinander abzugrenzen. Mit dem Softwareprogramm DynaVision gelang die Auswertung der Bilder problemlos. Es konnte der größte Durchmesser der Unterschenkel gefunden und die ROIs entlang der Muskelbegrenzungen eingezeichnet werden. Die Darstellung der Parameterbilder und Kurven war in dem Programm durch die Verwendung verschiedener Farben eindeutig und gut zuzuordnen.

Das folgende Bild zeigt den Querschnitt der Unterschenkel mit links eingezeichneten ROIs entlang der Muskelgrenzen. Erkennbar sind auch die drei Leitarternen des Unterschenkels mit verstärkter Signalintensität nach Anfluten des Kontrastmittels.

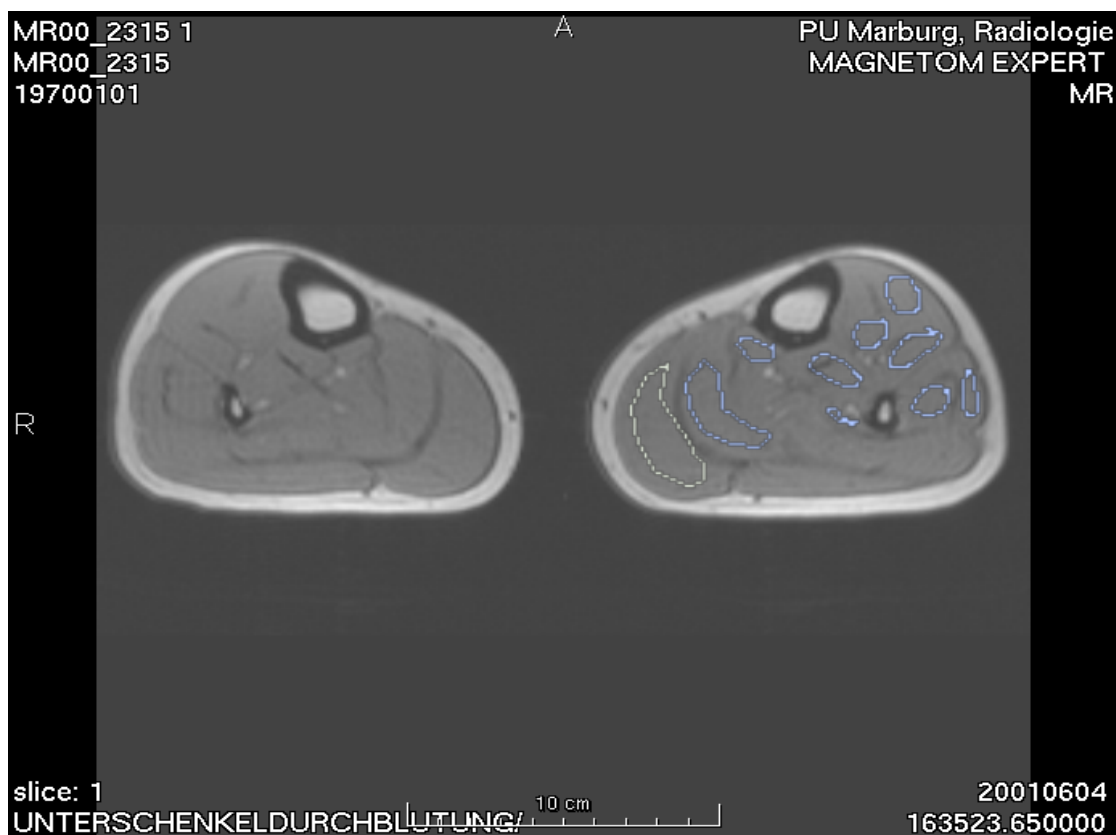


Abbildung 9 Querschnitt Unterschenkel, Rois entlang definierter Muskeln links

Die Kurven sind farblich den ROIs zuzuordnen, so dass die Auswertung der einzelnen Muskeln problemlos war. Erkennbar ist der starke Anstieg der Signalintensität zu Beginn, was der Einwaschkurve des Kontrastmittels entspricht. Über die Messzeit von 73 Messungen wird das Mittel nicht komplett wieder ausgewaschen.

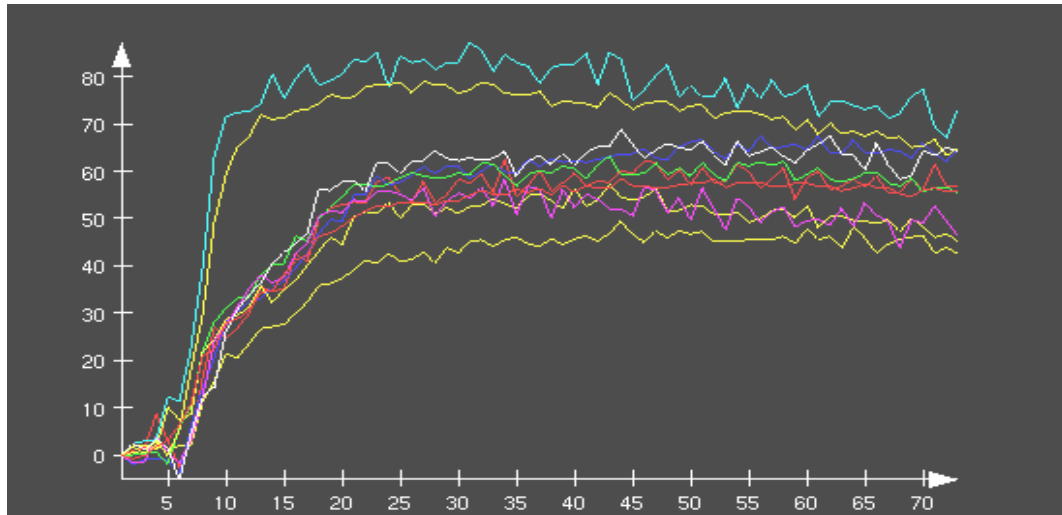


Abbildung 10 mit eingezeichneten ROI korrelierende
Signalintensität- Zeit Kurven

Mit Dynavision waren die verschiedenen Parameter bildlich darstellbar. Signalintensitätsunterschiede waren gut abzugrenzen. Das folgende Bild zeigt den Parameter TTP. Es sind deutlich differente Signalintensitätsverteilung in den korrespondierenden Muskelquerschnitten zwischen Ruhedurchblutung und Messung nach 5minütiger Flexions-Extensionsbewegung zu sehen. Gut zu erkennen ist der Unterschied zwischen der diffusen Durchblutung in Ruhe (linkes Bild) und die starke Anreicherung des Kontrastmittels aufgrund der Umverteilung in die durch die Bewegung besonders beanspruchten Muskelgruppen (Extensorenloge und oberflächliche Flexorenloge, Vgl. 1.3) nach Belastung (rechtes Bild).

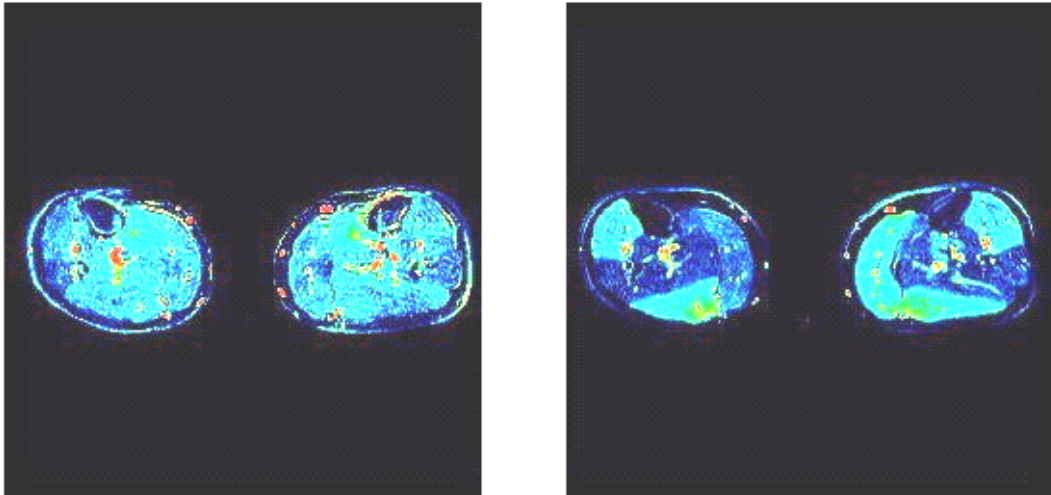


Abbildung 11 Bsp. Parameterbild TTP der Unterschenkeldurchblutung eines Probanden in Ruhe und ortsidentisch nach Belastung (die Farbkodierung stellt nur Relativ-, keine Absolutwerte dar)

3.2. Probanden

3.2.1. Demographische Daten

In der Zeit vom Juni 2001 bis September 2001 wurden in der Abteilung für Strahlendiagnostik 10 Probanden vor und nach Belastung im MRT gemessen. Alle Messungen waren technisch einwandfrei und konnten in die Auswertung aufgenommen werden.

3.2.2. Ergebnisse der Messungen

Die nach Muskeln getrennte Auswertung der Parameter (s. 2.4.1), die einzelnen Mittelwerte und rechnerisch ermittelten Signifikanzen können den folgenden Tabellen entnommen werden. Zur besseren Anschaulichkeit folgen die Tabellen der ausgewerteten Parameter einer graphischen Darstellung des jeweiligen Parameters, jeweils im Vergleich vor und nach Belastung.

3.2.2.1. Fläche unter der Kurve (Integral)

Muskel	Vor Belastung Mittelwert	SA +/-	Nach Belastung Mittelwert	SA +/-	p
1	3222,88	1087,32	3638,05	1084,40	0,217
2	3165,10	1013,09	3542,92	1330,24	0,394
3	3439,59	1191,00	3917,72	1628,61	0,339
4	3588,43	1474,40	3241,91	1196,29	0,305
5	3321,42	1488,72	3093,78	1072,61	0,414
6	3081,08	1107,19	2836,99	1136,59	0,149
7	3684,61	1412,01	3260,59	1035,64	0,092
8	3578,15	1322,10	3461,39	1164,40	0,394
9	4063,65	1408,99	3699,13	1238,20	0,079
10	3901,35	1370,80	3697,86	1077,29	0,476

Tabelle 4 Integral vor und nach Belastung

Das Integral zeigt in keinem Muskel eine signifikante Änderung der Signalintensität vor und nach Belastung.

3.2.2.2. *mean intensity to time ratio (MITR)*

Muskel	Vor Belastung Mittelwert	SA +/-	Nach Belastung Mittelwert	SA +/-	p
1	1,52	0,50	16,55	28,85	<0,001
2	2,10	0,91	22,94	40,52	0,001
3	2,10	1,22	28,54	51,22	0,001
4	1,78	0,89	3,71	2,75	0,002
5	1,72	1,12	3,84	2,90	<0,001
6	2,29	1,40	4,05	3,95	0,011
7	1,99	0,63	4,49	3,30	<0,001
8	2,37	2,01	3,45	1,84	0,025
9	2,40	0,95	3,48	2,65	0,032
10	2,21	0,99	3,68	1,56	<0,001

Tabelle 5 MITR vor und nach Belastung

MITR zeigt einen deutlich signifikanten Anstieg der Signalintensität aller Muskeln nach Belastung. Die Signalintensität nach Belastung stieg bei den Extensoren (Muskeln 1-3) im Mittel um den Faktor 11,79 (Range 10,88-13,59) wobei die stärkste Zunahme (Faktor 13,59) im M. tibialis anterior erfolgte. Die Signalintensität der übrigen Muskeln stieg im Mittel um den Faktor 1,67 (Range 1,45-2,25) mit maximalem Signalanstieg im M. flexor hallucis longus mit einem Faktor von 2,25. Der bedeutenste Kennmuskel der Flexoren, der M. gastrocnemius zeigt einen Anstieg um den Faktor 1,66.

3.2.2.3. Time to Peak (TTP)

Muskel	Vor Belastung Mittelwert	SA +/-	Nach Belastung Mittelwert	SA +/-	p
1	41,70	9,80	13,29	13,29	<0,001
2	33,50	8,89	9,13	9,13	<0,001
3	34,55	9,19	11,60	8,59	<0,001
4	38,70	13,14	22,25	10,84	<0,001
5	40,45	13,94	21,90	10,87	<0,001
6	29,85	10,18	18,65	8,14	<0,001
7	35,10	8,25	19,90	7,22	0,001
8	37,25	11,99	22,40	8,04	<0,001
9	33,50	10,22	23,50	5,54	<0,001
10	35,70	10,18	21,95	7,78	<0,001

Tabelle 6 TTP vor und nach Belastung

TTP zeigt eine deutlich signifikante Verkürzung in allen Muskeln nach Belastung. Während der Peak der Ruhemessung im Schnitt bei 36,03 (Range 41,7 bis 33,5) Messpunkten lag, lag der Mittelwert der Belastungsuntersuchung bei 18,46 (Range 9,13-23,5). Dies entspricht einem Abfall von 17,57 Punkten. Die schnellste Zeit von 9,13 Messpunkten bis zum Erreichen des Peak zeigte der M. tibialis anterior (3). Der Abfall der Muskeln 1-3 betrug 25,24 Punkte (Range 22,95-28,4). Der Abfall der Punkte von Muskeln 4-10 betrug dagegen nur 14,28 Punkte (Range 10,00 - 18,55). . (Abfall um den Faktor 2,6 im M.tibialis anterior im Gegensatz zu Faktor 1,6 im M. gastrocnemius oder 1,8 in den Mm peronei).

3.2.2.4. *Peak Enhancement (PE)*

Muskel	Vor Belastung Mittelwert	SA +/-	Nach Belastung Mittelwert	SA +/-	p
1	60,20	15,89	71,18	22,92	0,156
2	59,58	14,66	75,15	35,44	0,232
3	64,08	16,73	84,68	47,58	0,108
4	68,29	21,71	62,21	19,01	0,263
5	63,80	22,17	58,62	17,90	0,296
6	57,53	15,20	55,18	16,12	0,351
7	70,67	19,71	59,99	13,66	0,073
8	69,82	24,33	65,50	18,83	0,526
9	74,10	19,26	64,14	17,75	0,093
10	70,34	18,60	68,50	16,87	0,575

Tabelle 7 PE vor und nach Belastung

PE zeigt in keinem Muskel eine signifikante Signalintensitätsänderung nach Belastung.

3.2.2.5. Mean transit time (MTT)

Muskel	Vor Belastung Mittelwert	SA +/-	Nach Belastung Mittelwert	SA +/-	p
1	41,72	2,90	38,10	5,57	<0,001
2	39,99	3,18	37,06	5,43	0,002
3	40,31	2,51	36,98	5,27	0,002
4	41,07	3,92	39,12	4,80	<0,001
5	42,06	3,08	39,60	4,12	<0,001
6	39,71	3,18	38,38	3,70	0,002
7	40,89	2,32	39,28	3,34	0,001
8	39,23	4,73	38,42	4,31	0,003
9	40,40	2,86	39,50	3,26	0,004
10	40,76	2,91	38,45	4,19	<0,001

Tabelle 8 MTT vor und nach Belastung

MTT zeigt eine deutlich signifikante Verkürzung der Zeiteinheiten aller Muskeln nach Belastung. Vor Belastung beträgt der Mittelwert 40,61 (Range 39,23- 42,06). Nach Belastung beträgt der Mittelwert noch 38,45 Punkte (Range 36,98-39,60).

3.2.2.6. Steigung der Einwaschkurve (Slope 1)

Muskel	Vor Belastung Mittelwert	SA +/-	Nach Belastung Mittelwert	SA +/-	p
1	3,86	2,26	12,48	10,16	0,003
2	5,31	4,16	14,10	16,54	0,015
3	5,27	4,18	16,04	20,23	0,010
4	4,49	3,07	9,54	8,51	0,028
5	4,15	3,59	8,23	7,34	0,052
6	4,33	2,16	7,26	6,46	0,126
7	4,74	2,91	6,87	5,84	0,232
8	5,04	2,30	7,53	4,96	0,048
9	5,50	3,14	7,62	7,61	0,765
10	5,32	2,97	9,60	6,78	0,017

Tabelle 9 Slope 1 vor und nach Belastung

Slope 1 zeigt in den Muskeln 1-4, 8 und 10 eine signifikante Steigungszunahme nach Belastung. Diese beträgt im Mittel 6,67 Punkte von 4,88 (3,86-5,32) auf 11,55 (7,53-16,04). Auch hier ist diese Zunahme besonders deutlich (von 4,81 auf 14,21) bei den Muskeln 1-3.

3.2.2.7. Steigung der Auswaschkurve (Slope 2)

Muskel	Vor Belastung Mittelwert	SA +/-	Nach Belastung Mittelwert	SA +/-	p
1	0,018	0,32	-0,127	0,37	0,015
2	-0,007	0,32	-0,348	0,38	0,008
3	0,057	0,30	-0,425	0,46	0,002
4	0,12	0,41	0,077	0,30	0,711
5	0,15	0,41	0,089	0,30	0,695
6	-0,035	0,34	-0,014	0,34	0,795
7	0,099	0,36	0,036	0,34	0,586
8	-0,068	0,52	0,093	0,41	0,286
9	0,054	0,44	0,119	0,34	0,372
10	0,101	-0,008	-0,008	0,35	0,432

Tabelle 10 Slope 2 vor und nach Belastung

Slope 2 zeigt in den Muskeln 1-3 eine deutlich signifikante Abnahme der Steigung nach Belastung. Es kommt zu einer Abnahme der Steigung von 0,02 (Range -0,007-0,057) auf -0,3 (-0,127- -0,425). Die stärkste Abnahme erfolgt im M. tibialis anterior (3) um 0,482.

3.2.2.8. Zusammenfassung

Zur besseren Veranschaulichung folgt die graphische Darstellung der einzelnen Parameter jeweils für alle Muskeln zusammengefasst. Eine signifikante Veränderung nach Belastung findet sich in allen ausgewerteten Parametern außer Integral und PE.

Parameter	Vor Belastung MW	SA +/-	Nach Belastung MW	SA +/-	p
Integral	3197,05	1287,62	3441,73	1196,42	0,328
MITR	2,05	1,15	9,47	23,97	<0,001
MTT	40,61	3,26	52,37	22,31	<0,001
PE	65,83	16,61	66,51	22,58	0,370
Slope1	4,80	3,07	9,93	9,44	<0,001
Slope2	0,05	0,34	-0,05	0,36	0,065
TTP	36,03	11,02	19,15	9,83	<0,001

Tabelle 11 Zusammenfassung der Parameter der Probanden

Obwohl die Auswertungen getrennt nach unterschiedlichen Muskelgruppen bei den Probanden interessante Ergebnisse erbrachten, wurde im Folgenden bei den Patienten darauf verzichtet, um nicht zu viele Subgruppenanalysen zu erhalten.

3.3. Patienten

3.3.1. Demographische Daten

In der Zeit von Oktober 2001 bis Juni 2002 wurde in der Abteilung für Strahlendiagnostik bei 12 Patienten (7 Männern und 5 Frauen), bei denen aufgrund einer pAVK eine PTA durchgeführt werden musste, eine kernspintomographische Messung der Unterschenkel jeweils vor und nach PTA durchgeführt. Von diesen Patienten konnten insgesamt 10 Patienten in die Studie aufgenommen werden. Die übrigen zwei Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen, da ein Patient vor der zweiten Messung aus der stationären Behandlung entlassen wurde und bei einem weiteren Patienten die PTA aus technischen Gründen nicht durchgeführt werden konnte. Das mittlere Alter der Studienteilnehmer lag bei 77,3 Jahren.

Bei allen Patienten lagen ein oder mehrere artherogene Risikofaktoren. Hier dominierte die arterielle Hypertonie (90%) vor dem Diabetes mellitus (80%).

Risikofaktor	Patientenanzahl (n=10)
Nikotinabusus	3 (30%)
Hyperlipidämie	1 (10%)
Diabetes mellitus	8 (80%)
Niereninsuffizienz	3 (30%)
vaskuläre Vorerkrankungen (Myokardinfarkt, koronare Herzkrankheit)	5 (50%)
Arterielle Hypertonie	9 (90%)

Tabelle 12 Risikofaktoren und Nebenerkrankungen im Patientenkollektiv

Alle Patienten befanden sich im Stadium IV nach Fontaine bzw. 5-6 nach Rutherford mit Ruheschmerz und Nekrosen.

Bei dem Großteil der übrigen in diesem Zeitraum mit einer PTA behandelten Patienten lagen Ausschlusskriterien vor. Die häufigsten Ausschlusskriterien waren MRT-Kontraindikationen und ein schlechter psychischer oder körperlicher Allgemeinzustand, oft bedingt durch AVK-bedingte Komorbidität, wie Demenz, Z.n. Herzinfarkt oder Schlaganfall. Patienten, die eine notfallmäßige Intervention bekamen, konnten vorher ebenfalls keine MRT- Untersuchung mehr bekommen. Eine weitere Limitation bestand in einer für die Untersuchung vor und nach PTA nicht ausreichende Verweildauer der Patienten. Zwei Patienten mussten nach der ersten Messung aus der Studie ausscheiden, da sich während der Angiographie keine Notwendigkeit eines Eingriffes mehr zeigte. In keinem Fall verweigerte der Patient seine Teilnahme an der Studie aus anderen, persönlichen Gründen. Durch die zwei Untersuchungen im MRT, unmittelbar vor und nach PTA war die Teilnahme an der Studie für die Patienten mit leichtem Aufwand verbunden. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass durch die alters-, und AVK bedingte Komorbidität der Patienten, die MRT- Kontraindikationen, der Aufwand für die Patienten mit oft schmerzhafter Belastungsuntersuchung und die daraus folgende vermehrte

Überzeugungsarbeit für die zweite Messreihe, die Aufnahme von Patienten in die Studie erschwert war.

Nach Aufnahme in die Studie erfolgte eine Einteilung der pAVK gemäß der Stadieneinteilung nach Fontaine bzw. Rutherford (s.1.1.3.). Alle in die Studie aufgenommenen Patienten befanden sich im Stadium IV, bzw. III. Die Orte der Stenosen bzw. Verschlüsse, die mittels PTA behandelt wurden, repräsentieren alle fußversorgenden Arterien und die damit verbundenen Muskelgruppen. Die A. tibialis anterior, die für die Versorgung der Extensoren verantwortlich ist, wurde in 20% selektiv und in weiteren 20% in Kombination mit dem Truncus tibiofibularis behandelt. Die A. tibialis posterior versorgt die oberflächlichen Flexoren. Deren Perfusionsgebiet wurde durch Behandlung des Truncus tibiofibularis in 70 % der Fälle erfasst. Die A. fibularis, d.h. das Versorgungsgebiet der tiefen Flexoren wurde in 10% direkt und in 70% indirekt (Truncus tibiofibularis) behandelt.

Gefäß	Patientenanzahl (n=10)
A. tibialis anterior	2 (20%)
A. fibularis	1 (10%)
Truncus tibiofibularis	3 (30%)
Truncus tibiofibularis + A.tibialis anterior	2 (20%)
Truncus tibiofibularis + A. fibularis	2 (20%)

Tabelle 13 Übersicht der durch PTA behandelten Gefäße

3.3.2. Ergebnisse der Messungen

Bei allen Patienten wurde eine kernspintomographische Untersuchung vor und nach Belastung jeweils vor und nach PTA durchgeführt. Zum besseren Verständnis der nachfolgenden Tabellen wurden folgende Formulierungen gewählt:

Formulierung in der vorliegenden Arbeit	Bedeutung
Gesund	Nicht durch PTA behandeltes Bein
Unbehandelt	betroffenes Bein vor PTA Behandlung
Behandelt	betroffenes Bein nach PTA Behandlung

Tabelle 14 Formulierungen

Dabei ist zu berücksichtigen, dass bei unserem Patientenkollektiv auch das „gesunde“ Bein hochwahrscheinlich von der pAVK betroffen ist und sich somit von der Durchblutungssituation der Probanden unterscheidet.

Die im Vorfeld der Untersuchung notwendige ruhige Liegezeit von in etwa 15 Minuten hielten die Patienten gut ein. Während der ersten Untersuchungssequenz blieben alle ruhig liegen. Die Belastung zwischen den Messreihen war für die meisten Patienten durch die entstehenden ischämischen Zustände in den schlecht durchbluteten Muskeln schmerzhaft, so dass ein Zureden zur Motivation notwendig war. Alle Patienten führten die Bewegungen jedoch bis zur Schmerzgrenze durch. Diese lag bei drei der zehn Patienten nicht bei fünf sondern bereits bei drei Minuten. Bei zwei Patienten musste die Messung frühzeitig abgebrochen werden (nach 40/73 Sequenzen bzw. nach 38/73 Sequenzen), da diese liegebedingte Schmerzen in Ferse und Steißbeinregion angaben.

Der Datentransfer und die Auswertung erfolgten analog Teil I der Studie (s.3.1.2.). Die einzelnen Mittelwerte und rechnerisch ermittelten Signifikanzen können den folgenden Tabellen entnommen werden. Zur besseren Anschaulichkeit folgen die Tabellen der Werte jeweils einer graphischen Darstellung der berechneten Parameter.

Da sich sowohl der Parameter PE als auch Integral in den Vorauswertungen der Probanden als nicht aussagekräftig erwiesen, wird in den folgenden Auswertungen nicht näher darauf eingegangen. Die Aufführung derselben erfolgt aus Gründen der Vollständigkeit.

Die zunächst vergleichende Darstellung der Daten des Probanden- und des Patientenkollektives soll eine bessere Gesamtübersicht der dann im Einzelnen folgenden Parameterauswertungen der Patienten ermöglichen. In den Vergleich wurde nur das behandelte Bein des Patienten aufgenommen.

(*) Signifikante Änderungen

Parameter	Proband		Patient unbehandelt		Patient behandelt	
	Vor Belastung	Nach Belastung	Vor Belastung	Nach Belastung	Vor Belastung	Nach Belastung
MITR	2,05	9,47*	1,87	3,26*	2,22	3,77*
MTT	40,61	52,37*	42,63	39,05*	40,77	37,44*
slope1	4,8	9,93*	2,95	4,35*	3,25	4,49
slope2	0,05	-0,05	0,25	0,93	0,28	0,21
TTP	36,03	19,15*	53,14	34,94*	48,31	31,13*
Integral	3504,62	3379,54	4302,68	3270,14	4477,17	3722,33
PE	65,84	66,52	90,66	67,95	88,18	72,32

Tabelle 15 Vergleich Proband/Patient, vor/nach Belastung

In dem Vergleich zeigen sich einige auffällige Unterschiede zwischen den Probanden und den Patienten.

Bei dem Patienten besteht ein deutlich geringes Δ MITR vor und nach Belastung, sowohl vor als auch nach der PTA. MTT fällt nach Belastung ab anstatt wie bei den Probanden anzusteigen. Es kommt zu einem flacheren Kurvenverlauf von Slope 1. Die TTP ist bei den Patienten insgesamt sowohl vor als auch nach Belastung deutlich verlängert.

3.3.2.1. Vergleich vor Belastung: unbehandelt/behandelt

Bei den Patienten kam es im Vergleich der Werte im Ruhezustand vor und nach PTA zu folgenden Ergebnissen

Parameter	Bein	Unbehandelt Mittelwert	SA +/-	Behandelt Mittelwert	SA +/-	p
MITR	Behandelt	1,87	0,74	2,22	1,60	0,037*
	Gesund	2,05	1,10	1,95	1,10	0,506
MTT	Behandelt	42,63	3,31	40,77	8,96	0,934
	Gesund	43,20	4,38	41,12	7,68	0,279
slope1	Behandelt	2,95	1,21	3,25	1,22	0,003*
	Gesund	2,73	1,32	3,11	1,37	0,026*
slope2	Behandelt	0,25	0,40	0,28	0,39	0,560
	Gesund	0,16	0,96	0,26	0,33	0,430
TTP	Behandelt	53,14	9,39	48,31	10,24	<0,001*
	Gesund	53,55	11,67	48,29	16,62	0,021*
Integral	Behandelt	4302,68	1752,42	4477,17	1667,35	0,393
	Gesund	4146,83	1416,98	3777,46	1315,48	0,015*
PE	Behandelt	90,66	33,62	88,18	31,37	0,934
	Gesund	90,79	47,20	75,73	29,64	0,279

Tabelle 16 Vergleich vor Belastung, unbehandelt/behandelt

Der Parameter MITR zeigt im behandelten Bein eine signifikante Änderung der Signalintensität in Ruhe nach PTA. Im Gegensatz dazu steht die gleich gebliebene Signalintensität des gesunden Beines.

MTT und Slope 2 zeigen bei den Patienten keine signifikante Verkürzung.

Slope 1 stieg im Mittel von 2,95 auf 3,25 im behandelten Bein und von 2,73 auf 3,11 im gesunden Bein und zeigte somit in beiden Beinen eine signifikante Änderung.

Die TTP fiel bei den Patienten vor Belastung im behandelten Bein von 53,14 auf 48,31 und im gesunden Bein von 53,55 auf 48,29 und zeigte somit ebenfalls eine in beiden Beinen signifikante Änderung.

Diese parallele Veränderung in beiden Beinen ist möglicherweise durch einen pharmakologischen Effekt des Kontrastmittels Magnevist ® oder einen anderen Systemischen Einfluss (d.h. Training, Gewöhnung) zu erklären.

3.3.2.2. nach Belastung/ unbehandelt/behandelt

Parameter	Bein	Unbehandelt Mittelwert	SA +/-	Behandelt Mittelwert	SA +/-	p
MITR	Behandelt	3,26	3,20	3,77	4,03	0,440
	Gesund	4,44	11,82	3,24	3,27	0,626
MTT	Behandelt	39,05	9,84	37,44	8,37	<0,001*
	Gesund	39,13	8,92	38,74	9,21	0,161
slope1	Behandelt	4,35	3,37	4,49	3,83	0,712
	Gesund	3,82	2,98	4,50	3,38	0,265
slope2	Behandelt	0,93	0,49	0,21	0,36	0,004*
	Gesund	0,15	0,58	0,11	0,35	0,836
TTP	Behandelt	34,94	18,70	31,13	17,34	0,012*
	Gesund	29,06	15,60	29,54	15,07	0,926
Integral	Behandelt	3270,14	1531,07	3722,33	1608,87	0,004*
	Gesund	3394,19	1200,97	3381,36	1440,96	0,697
PE	Behandelt	67,95	32,87	72,32	29,03	<0,001*
	Gesund	71,60	44,26	66,48	25,33	0,141

Tabelle 17 Vergleich nach Belastung, unbehandelt/behandelt

Nach Belastung zeigte MITR weder im behandelten Bein, noch im gesunden Bein eine signifikante Änderung der Signalintensität vor und nach PTA. Ebenso zeigte Slope 1 weder im behandelten Bein, noch im gesunden Bein eine signifikante Änderung der Steigung vor und nach PTA.

Die MTT fiel im behandelten Bein von 39,05 auf 37,44 und zeigte eine signifikante Verkürzung. Im gesunden Bein kam es zu keiner Änderung.

Slope 2 zeigte eine signifikante Änderung der Auswaschkurve im behandelten Bein. Das gesunde Bein zeigte keine Änderung.

Die TTP verkürzte sich signifikant im behandelten Bein von 34,93 auf 31,13. Das nicht gesunde Bein zeigte keine Änderung.

3.3.2.3. *Vergleich der PTA abhängigen Muskelgruppen versus alle Muskeln des jeweiligen Beines, vor und nach Belastung, unbehandelt*

Um gegebenenfalls Effekte zu erkennen, die durch die Mittelwertbildung aller Muskeln verdeckt werden, vergleichen wir im folgenden die Auswertung der gesamten Muskeln eines Beines mit den nur von der PTA abhängigen Muskeln eines Beines vor und nach Belastung, jeweils getrennt vor und nach PTA. Hier findet man folgende Ergebnisse:

Parameter	Bein	Vor Belastung Mittelwert	SA +/-	Nach Belastung Mittelwert	SA +/-	p
MITR	Alle Muskeln	1,87	0,74	3,26	3,20	<0,001*
	PTA Gebiet	1,87	0,73	4,22	0,83	1,117
MTT	Alle Muskeln	42,63	3,31	39,05	9,84	<0,001*
	PTA Gebiet	42,63	2,83	37,43	0,94	4,656
slope1	Alle Muskeln	2,95	1,21	4,35	3,37	<0,001*
	PTA Gebiet	2,96	1,47	4,32	1,86	<0,001*
slope2	Alle Muskeln	0,25	0,40	0,93	0,49	0,010*
	PTA Gebiet	0,25	0,36	0,09	0,26	0,004*

TTP	Alle Muskeln	53,14	9,39	34,94	18,70	<0,001*
	PTA Gebiet	49,12	11,47	31,32	11,41	1,394
Integral	Alle Muskeln	4302,68	1752,42	3270,14	1531,07	4,059
	PTA Gebiet	4220,12	1916,70	2898,96	1537,22	5,515
PE	Alle Muskeln	90,66	33,62	67,95	32,87	9,145
	PTA Gebiet	90,92	35,38	67,44	36,11	3,371

Tabelle 18 Vergleich der PTA abhängigen Muskelgruppen versus
alle Muskeln vor und nach Belastung, unbehandelt

MITR, MTT und TTP ändern sich vor PTA signifikant nach Belastung im gesamten Bein. Betrachtet man die von den Gefäßveränderungen betroffenen Muskelgruppe findet man nach Belastung keine Änderung.

Slope 1 und auch Slope 2 zeigen in allen Auswertungen eine signifikante Änderung.

Integral und PE zeigen auch hier keine signifikanten Änderungen

3.3.2.4. *Vergleich der PTA abhängigen Muskelgruppen versus alle Muskeln vor und nach Belastung, behandelt*

Nach PTA ändert sich die Situation wie folgt:

Parameter	Bein	Vor Belastung Mittelwert	SA +/-	Nach Belastung Mittelwert	SA +/-	p
MITR	Alle Muskeln	2,22	1,60	3,77	4,03	<0,001*
	PTA Gebiet	2,22	1,60	4,32	0,64	0,005*
MTT	Alle Muskeln	40,77	8,96	37,44	8,37	<0,001*
	PTA Gebiet	40,71	13,62	39,13	9,28	0,022*
slope1	Alle Muskeln	3,25	1,22	4,49	3,83	0,031*
	PTA Gebiet	3,47	1,89	4,15	2,18	0,897
slope2	Alle Muskeln	0,28	0,39	0,21	0,36	0,012*

	PTA Gebiet	0,24	0,69	0,21	0,45	0,546
TTP	Alle Muskeln	48,31	10,24	31,13	17,34	<0,001*
	PTA Gebiet	44,88	13,72	30,64	19,53	<0,001*
Integral	Alle Muskeln	4477,17	1667,35	3722,33	1608,87	1,44
	PTA Gebiet	4009,37	1541,82	3337,00	2453,68	5,623
PE	Alle Muskeln	88,18	31,37	72,32	29,03	2,801
	PTA Gebiet	88,43	19,26	72,11	36,68	1,708

Tabelle 19 Vergleich der von PTA abhängigen Muskelgruppen
versus alle Muskeln vor und nach Belastung, behandelt

MIRT, MTT und TTP zeigen nach PTA sowohl in der gesamten Muskulatur als auch in der nur von der PTA betroffenen Region eine signifikante Durchblutungsänderung.

Slope 1 und Slope 2 ändern sich in der Gesamtmuskulatur weiterhin signifikant allerdings ist die Änderung im selektiven Gebiet nun nicht mehr signifikant.

Integral und PE zeigen auch hier keine signifikanten Änderungen.

Insgesamt bestehen keine wesentlichen Unterschiede zwischen den ausgewerteten Untergruppen.

Zum besseren Vergleich folgt eine Zusammenstellung der Parameter vor und nach Belastung im unbehandeltem versus behandelten Bein in einer Tabelle

(*) signifikant

	Unbehandelt			Behandelt		
	Vor Belastung	Nach Belastung	Δ	Vor Belastung	Nach Belastung	Δ
MITR	1,87	3,26*	1,39	2,22	3,77*	1,55
MTT	42,63	39,05*	3,58	40,77	37,44*	3,33
slope1	2,95	4,35*	1,4	3,25	4,49	1,24
slope2	0,25	0,93	0,68	0,28	0,21	0,07
TTP	53,14	34,94*	18,2	48,31	31,13*	17,18
Integral	4302,68	3270,14	1032,54	4477,17	3722,33	754,84
PE	90,66	67,96	22,7	88,43	72,11	16,32

Tabelle 20 vor und nach Belastung im unbehandelten versus behandeltem Bein

In der direkten Gegenüberstellung zeigt sich noch einmal deutlich, dass sowohl die Parameter MITR, MTT als auch TTP sowohl vor als auch nach Behandlung einen signifikanten Unterschied vor und nach Belastung zeigen. Slope 1 hingegen verliert als einziger Parameter an Signifikanz nach Behandlung. Die übrigen Parameter sind weiterhin nicht signifikant

4. Diskussion

Die PTA ist zur Behandlung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit ein allgemein anerkanntes und zunehmend häufiger eingesetztes therapeutisches Verfahren [Söder et al., 2000, Krankenberg et al., 2005], da es durch technische Weiterentwicklungen heutzutage möglich ist, selbst lange und stark verkalkte Okklusionen des Unterschenkels mit akzeptablen Langzeitergebnissen zu therapieren [Alfke et al., 2007]. Die Indikationsstellung ist einerseits abhängig von der klinischen Symptomatik, andererseits vom angiographischen Befund. Diagnostisch spielen neben der etablierten DSA moderne Angiographietechniken, wie die CTA oder MRA eine immer größere Rolle [Fenchel et al., 2006]. Diese zeigt eine gute Korrelation mit der Dopplerflussmessung oder der transkutanen PO₂ Messung sowohl unter Ischämie als auch bei reaktiver Hyperämie der unteren Extremität. [Ledermann et al., 2006, Halperin et al., 2002, Ruehm et al., 2001]. Zusätzlich stehen in der klinischen Praxis verschiedene einfach verfügbare diagnostische Verfahren zur Messung der peripheren Makrozirkulation und Mikrozirkulation zur Verfügung, unter anderem die indirekte Messung des transkutanen PO₂, der Hauttemperatur oder die dopplersonographische Verschlussdruckmessung [Köhler et al., 1979; Bollinger et al., 1978; Byrne et al., 1984, Slagsvold et al., 1992; Bunt et al., 1996, McPhail et al., 2001, Chen et al., 2001]. Ein gemeinsames Problem dieser Verfahren liegt in der Einschätzung der klinischen und hämodynamischen Relevanz einer gegebenenfalls nachgewiesenen Stenose bzw. eines Verschlusses.

Um Perfusionsänderungen darzustellen, erfahren funktionelle Bildgebungsmethoden zunehmende Bedeutung. Diese messen den kapillären Blutfluss in einer begrenzten Region der Muskulatur, da die ausschließliche Messung in größeren Gefäßen nicht die Durchblutungssituation der Muskulatur widerspiegelt und ermöglichen damit Aussagen über Durchblutungsänderungen z.B. nach Belastung oder bei stenosierenden Gefäßerkrankungen [Slaaf et al., 2002]. Die funktionelle Bildgebung war lange Zeit die klassische Domäne der Nuklearmedizin mit der Thallium²⁰¹ Positronenemissionstomographie. Dieser Methode sind aber in der klinischen Praxis aufgrund des hohen Aufwandes, der geringen Verfügbarkeit und der Strahlenexposition enge Grenzen gesetzt [Nuutilla et al., 2000].

Ein Verfahren, dessen klinische Relevanz Gegenstand zahlreicher Studien und technischer Weiterentwicklung ist, ist die kontrastverstärkte Sonographie (CEUS) [Weber

et al., 2007]. Vorteile sind die gute Verfügbarkeit, die relativ unkomplizierte Handhabung, die gute zeitliche und räumliche Auflösung und die fehlende Strahlenbelastung [Peetrons et al., 2002, Wei et al., 1998]. Durch die geringe Muskelperfusion in Ruhe ist das Ultraschallsignal aber nur schwach und kann durch Inhomogenitäten leicht verfälscht werden. [Krix et al., 2005]. Weitere Nachteile sind die Untersucherabhängigkeit, die notwendigen konstanten technischen Einstellungen sowie die Tatsache, dass nach jeder Kontrastmittelapplikation jeweils nur eine Extremität gemessen werden kann. Um schnellere, sensitivere und simultane Messungen der Mikrozirkulation (Perfusion) und Makrozirkulation (Fluss in großen Gefäßen) zu ermöglichen ist diese Technik Gegenstand aktueller Studien [Bruce et al., 2004].

Auch die kontrastverstärkte MRT ergänzt die bisher verfügbare radiologische Diagnostik mit Konzentration auf Morphologie und Makrozirkulation um die Mikrozirkulation. Sie erfasst den gesamten Organquerschnitt und gestattet nach Kontrastmittelgabe sowohl pixelbasierte als auch regionenbasierte Auswertungen mit Hilfe der Analyse von Zeit-Signalintensitätskurven in einer Region of Interest (ROI). Wie Studien in der onkologischen und neuroradiologischen Bildgebung bereits erfolgreich zeigen sind so zusätzliche quantitative Aussagen über funktionelle Perfusion im Endorgan selbst möglich [Touissant et al., 1996; Lebon et al., 1998; Delorme et al., 1998, Leppek et al., 2004]. Verschiedene Arbeitsgruppen konnten die nichtinvasive semiquantitative Messung der Perfusion der Unterschenkelmuskulatur und eine belastungsabhängige Änderung derselben zeigen [Leppek et al. 2004, Lutz et al., 2004, Nygren et al., 2000]. Durch die hohe Auflösung und gute Bildqualität kann nicht nur die quantitative Durchblutung sondern auch die Durchblutungsreserve dargestellt werden, was insbesondere in der Detektion von Frühstadien der pAVK von großem Interesse ist. (Leppek et al., 2004, Weber et al., 2007]. Durch die Möglichkeit Auswirkungen von Stenosen direkt im Endorgan zu messen besteht ein klarer Vorteil zur Angiographie. Das Erkennen funktioneller Veränderungen bietet neben einem zusätzlichen diagnostischen Nutzen auch die Möglichkeit einer frühzeitigen angepassten Therapieauswahl und erhöht den Stellenwert dieser Methode in der radiologischen Diagnostik von Muskelerkrankungen. [Weber et al., 2007]. Einschränkung besteht durch die notwendige Kontrastmittelgabe, die kurzfristige wiederholte Messungen unmöglich macht und potentiell nephrotoxisch wirkt [Sam et al., 2003]. Weitere Limitationen bestehen in der

eingeschränkter Verfügbarkeit und dem im Gegensatz zur Sonographie höherem Kostenaufwand [Park et al., 2001].

4.1. Diskussion des Untersuchungsablaufes

Der relativ enge Zeitrahmen der Untersuchungen konnte zu Schwierigkeiten führen, wenn zwischen DSA und PTA ein zu enges Zeitfenster lag oder die Patienten vor der zweiten Messung vor der Möglichkeit der Nutzung des MRT entlassen wurden. Für den Patienten bedeutete dieses diagnostische Verfahren einen relativ hohen zusätzlichen Aufwand durch den Zeitrahmen der Untersuchungen, der Punktion einer Vene und der Applikation von Kontrastmittel. Durch die relativ lange Untersuchungsdauer und die Bewegung zwischen den Messungen waren diese deutlich aufwändiger als die Probandenmessungen. Besonders während der zweiten Messreihe mussten die Patienten öfter zum Ruhigliegen motiviert werden. Eine Optimierung der Untersuchung durch bessere Liegebedingungen sollte daher angestrebt werden. Die Liegezeit konnte wegen der Liegeschmerzen nicht weiter verlängert werden. Eine 15minütige Ruhephase in Rückenlage ist jedoch mindestens notwendig, da es bei plötzlichem Lagewechsel zu einer orthostatischen Reaktion kommt, die durch die zentrale hämodynamische Anpassung zu einer Verfälschung der Messwerte in Ruhe und bei der Bestimmung der Durchblutungsreserve führt [Amery et al., 1973]. Durch die gewählten kurzen Arbeitszeiten, der moderaten Belastung und der kleinen aktiven Muskelmasse wird gewährleistet, dass primär lokale Faktoren und nicht so sehr systemische Reaktionen wie die Änderung des Herzminutenvolumens zu einer schnellen Steigerung der Muskeldurchblutung führen. (Leyk et al., 1999, Rowell et al., 1993, Victor et al., 1995]. Auch wurden die Patienten aufgrund der pAVK bedingten Gehbeschwerden per Rollstuhl oder Bett transportiert, so dass die Werte nicht durch im Vorfeld der Untersuchung stark erhöhtes Aktivitätsniveau verfälscht wurden.

4.2. Diskussion der Probandenmessungen

Im Untersuchungszeitraum von Juni 2001 bis September 2001 wurden 10 gesunde Probanden in die Studie aufgenommen. Das Probandenkollektiv war mit einem mittleren Alter von 28,3 Jahren (Range 23 - 38 Jahre) relativ homogen. Eine breitere Streuung wäre sicherlich wünschenswert, wobei dann die zunehmende Prävalenz der pAVK und Arteriosklerose im höheren Lebensalter [Fowkes et al., 1997] die Ergebnisse verfälschen könnten. Subjektiv gaben zwei Probanden an nicht sportlich zu sein, drei bezeichneten

sich als sehr sportlich und die restlichen fünf lagen im mittleren Bereich, so dass man von einem mittleren Trainingszustand der Muskulatur ausgehen kann. Dies ist von Bedeutung, da muskuläres Training den kollateralenabhängigen Blutfluss sowie die Kapillarneubildung im aktiven Skelettmuskel steigert und den Bewegungsablauf ökonomisiert. Durch Schaffung größerer Perfusionsreserven wird so die Durchblutung der Muskulatur gesteigert [Lash et al., 1995, Yang et al., 1995, Gardner et al., 1995, Leyk et al., 1998, Lloyd et al., 2001]. Aus den ermittelten Signalintensitätskurven lassen sich die indirekt beschreibenden aber gut reproduzierbaren Parametern TTP, PE, MITR, Integral, MTT und Slope ableiten, die in direktem Zusammenhang mit den Kontrastmitteleigenschaften und der jeweiligen Gewebsperfusion stehen [Leppek et al., 2004, Delorme et al., 2006, Brix et al., 1997]. Die Anstiegssteilheit wird im Wesentlichen durch die Muskeldurchblutung bestimmt, der Gewebsaufbau mit Gefäßdichte und Auswaschverhalten wird durch das maximale Anreicherungs-niveau (PE) repräsentiert [Leppek et al., 2004]. Die jeweilige Differenz zwischen den Parametern bei Ruhe und Belastung macht Aussagen über die Durchblutungsänderung und die vorhandene Durchblutungsreserve möglich, so dass sich diagnostische Informationen erst nach Belastungstests ergeben. Die gefundenen Kurven zeigen nach Belastung einen steileren Anstieg der Signalintensität, ein kurzes Maximum mit einer verkürzten Plateauphase und einen schnelleren Abfall. Nach Beendigung der Messungen ist meist noch nicht wieder die Baseline erreicht. Dies deckt sich mit den Ergebnissen weiterer Studien der gleichen Arbeitsgruppe [Leppek et al., 2004, Leyk et al., 1998, 1999]. Je nach Intensität der Belastung folgen auf den initialen Kurvenanstieg ein allmählicher Abfall, ein steady state, oder eine weitere Steigerung.

Bei der Betrachtung der ermittelten Messwerte und Parameter ergeben sich verschiedene Aspekte, die im Folgenden näher diskutiert werden sollen. MITR ist ein zeitabhängiger Parameter, der vor allem von der Muskeldurchblutung abhängt und die mittlere Anreicherungs-geschwindigkeit beschreibt [Leppek et al., 2004]. Der deutlichste Anstieg (Faktor 11,79) nach Belastung besteht in den drei Extensoren, mit dem stärksten Anstieg im verhältnismäßig größten Muskel, dem M. tibialis anterior (Faktor 13,59) [Sobotta, 2007]. Anatomie des Menschen, Bewegungsapparat, 2007]. Auch die Flexoren zeigen einen Anstieg der Signalintensität nach Belastung, allerdings in deutlich geringerem Ausmaß. Der Kennmuskel der Flexoren, der M. gastrocnemius zeigt nur einen Anstieg um den Faktor 1,66, der M. peroneus um 2,1. Die starke Differenz im Signalanstieg

zwischen den einzelnen Muskelgruppen könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Extensoren alleinig die Extensionsbewegung ausführen und somit besonders stark beansprucht werden. Im Gegensatz dazu teilen sich die oberflächlichen Flexoren die Flexionsbewegung mit den tiefen Flexoren und der Peroneusgruppe [Geigy C., 1979]. Hinzu kommt, dass die Flexoren kräftig ausgeprägte Muskeln sind und wir in dieser Studie die Probanden nicht gegen einen Widerstand treten ließen. Somit wurden die Muskeln dieser Gruppe sicherlich nur unterschwellig belastet. Wie auch in der Studie von Leppek et al interpretieren wir die Daten so, dass der MITR Anstieg mit der Belastung der Muskulatur und somit der gesteigerten Muskeldurchblutung gut korreliert. Auch TTP ist ein zeitabhängiger Parameter und entspricht dem Zeitpunkt der maximalen Signalintensität. Die Kurven zeigen nach Belastung eine ausgeprägte Änderung in allen Muskeln, insbesondere in den Extensoren (Abfall um den Faktor 2,6 im M.tibialis anterior im Gegensatz zu Faktor 1,6 im M. gastrocnemius oder 1,8 in den Mm peronei). Sie scheint somit ein gut verwertbarer Parameter zur Visualisierung der Muskelbelastung zu sein. Entsprechend den Ergebnissen von Leppek et al. kommt es somit nach Belastung zu einer starken Änderungen der Signalintensitätskurven mit einer relativen Verkürzung der TTP. Im Gegensatz zu dieser Arbeit, die die ausgeprägtesten Veränderungen im M. peroneus nachweisen konnten, ist das Ergebnis hier aber am ausgeprägtesten im M. tibialis anterior. Der M. gastrocnemius zeigt in beiden Studien relativ geringe Kurvenänderungen obwohl führend bei Plantarflexionsbewegung [Geigy et al., 1979]. Klinisch spricht dies für eine überwiegende Mobilisation der Durchblutungsreserve im M. tibialis anterior, gefolgt von der Peroneusgruppe. Slope 1 entspricht der Steigung der Einwaschkurve und zeigt in den Extensoren, dem M. peroneus brevis aus der Peroneusgruppe, dem M. flexor digitorum longus (tiefe Flexoren) und dem M. gastrocnemius (oberflächliche Flexoren) eine signifikante Steigungszunahme nach Belastung. Auch hier sind somit Kennmuskeln aus jeder Gruppe vertreten mit der größten Zunahme (Faktor 3,0) in den Extensoren. MTT entspricht der mittleren Anflutungszeit des Kontrastmittels und zeigt eine deutlich signifikante Verkürzung der Zeiteinheiten aller Muskeln nach Belastung ohne deutlichen Unterschied zwischen den verschiedenen Muskelgruppen. Die unspezifische Steigerung der Perfusion könnte daran liegen, dass neben der muskelspezifischen Durchblutungsanpassung auch die allgemeine Kreislaufaktivierung mit Änderung der Fließeigenschaften des Blutes bei Belastung eine Rolle spielt [Chien et al., 1984, Telfort et al., 1994]. Zahlreiche lokale Vorgänge in der Muskulatur führen zur Änderung des peripheren Widerstandes und der Durchblutung

insgesamt, so dass die Hämodynamik kaum aus der Analyse einzelner Faktoren möglich ist. [Chien et al., 1984, Schmid Schönbein et al., 1993].

Slope 2 entspricht der Steigung der Auswaschkurve. Hier sind erstmalig signifikante Differenzen zwischen den verschiedenen Muskelgruppen zu sehen. Während die Extensoren eine deutlich signifikante Abnahme der Steigung nach Belastung zeigen, ist die Auswertung der übrigen Muskeln nicht signifikant unterschiedlich. Die stärkste Abnahme erfolgt im M. tibialis anterior um 0,482 Punkte und entspricht somit den Ergebnissen von MITR und TTP für diesen Muskel. Da die vorherigen Ergebnisse für die stärkste Mobilisation der Durchblutungsreserve in den Extensoren spricht, ist es möglich, dass Slope 2 nicht so empfindlich auf kleinere Änderungen der Durchblutung reagiert und es daher zu keiner signifikanten Änderung in den weniger beanspruchten Muskeln kommt. Die Parameter Integral und PE zeigen in keinem Muskeln einen signifikanten Unterschied der Signalintensität vor und nach Belastung und schienen so zur weiteren Auswertung ungeeignet.

Die Messungen an den Probanden zeigen, dass eine nicht- invasive Messung der lokalen Muskeldurchblutung in Korrelation zur belastungsinduzierten Durchblutungszunahme technisch möglich ist und korrelierend zu den Ergebnissen von anderen Studien eine gute Unterscheidung zwischen stark und weniger stark beanspruchten Muskeln und Muskelgruppen möglich macht [Frank et al., 1999, Weber et al., 2007]. Lediglich die Parameter Integral und PE scheinen nicht geeignet, Durchblutungsänderungen mit dieser Methode zu erfassen. Dies ist besonders interessant, da diese Parameter als einzige nicht zeitabhängig sondern Intensitäts- bzw. Flächenabhängig sind.

4.3. Diskussion der Patientenmessungen

In den verschiedenen Auswertungen der Studie sollte unter anderem die Frage beantwortet werden, inwiefern mittels der bei den Probanden gefundenen Parameter eine Aussage über die Änderung der Durchblutungssituation in der lokalen Unterschenkelmuskulatur bei Patienten mit pAVK vor und nach Intervention möglich ist und somit die Methode in der klinischen Diagnostik und zum Therapiemonitoring einsetzbar ist.

Schaut man sich generell die Kurven der pAVK Patienten an, fällt auf, dass die Kurvenanstiege weniger steil sind, das Maximum (TTP) auf einem niedrigeren Niveau

bleibt und langsamer erreicht wird und es zu einem verlangsamten Auswasch kommt. Obwohl auch in Ruhe vorhanden, sind die Unterschiede besonders ausgeprägt nach Belastung. Nach Belastung nach PTA findet sich ein steilerer und spitzerer Kurvenverlauf mit spitzgipfligem Peak und deutlicherem Abfall der wash out Kurve. Dies ist ein Indiz für eine postinterventionelle deutlich verbesserte funktionelle Kapillaröffnung mit besserer Durchblutungsreserve [Leppek et al., 2004]. Im Gegensatz dazu steht ein flacher Anstieg, verzögertes Erreichen der Kurvenspitze, TTP Verlängerung, fehlender oder schwacher Wash out für eine ungenügende Mobilisierung der Durchblutungsreserve. Dies korreliert sowohl mit den Ergebnissen von Leppek et al, Nygren et al [Leppek et al., 2004, Nygren et al., 2006] im DCE MRT als auch mit den Ergebnissen von Duerschmied im CEUS [Duerschmied et al., 2006] und von Clement et al in verschlussplethysmographischen Blutflussmessungen. Auch sie fanden, dass der Ruheblutfluss von pAVK Patienten noch den Gesunden ähnelt, nach Belastung jedoch eine deutlich verlängerte TTP zeigen [Clement et al., 1980]. Auch Burt et al konnten nuklearmedizinisch nachweisen, dass Muskeln, die von einem stenosierenden Gefäß versorgt werden, einen verzögerten Anstieg und eine verlängerte Vasodilatation zeigen. [Burt et al., 1984, Mc Grath et al., 1980].

Verglichen wurden von uns zunächst die Signalintensitätsänderungen vor und nach PTA, jeweils vor und nach Belastung, getrennt nach gesundem (unbehandeltem) und behandeltem Bein. Vor Belastung zeigte MITR im behandelten Bein eine signifikante Änderung der Signalintensität nach PTA. Im Gegensatz dazu stand die gleich gebliebene Signalintensität des gesunden Beines. Dies war jedoch der einzige Parameter, der diese Differenzierung in Ruhe zeigte. Slope 1 stieg von 2,95 auf 3,25 im behandelten Bein und von 2,73 auf 3,11 im gesunden Bein und zeigte somit in beiden Beinen eine signifikante Änderung. Auch die TTP zeigte in beiden Beinen eine signifikante Verkürzung. Nach Belastung zeigten weder MITR noch Slope 1 weder im behandelten Bein, noch im gesunden Bein eine signifikante Änderung der Signalintensität vor und nach PTA. Die MTT fiel im behandelten Bein von 39,05 auf 37,44 und war somit signifikant verkürzt, während es im gesunden Bein zu keiner Änderung kam. Auch die Parameter Slope 2 und TTP zeigten im Gegensatz zu dem gesunden Bein eine signifikante Änderung im behandelten Bein. Somit sind sowohl in Ruhe als auch nach Belastung Durchblutungsänderung nach lumeneröffnenden Interventionen in verschiedenen Parametern zu sehen, wobei insbesondere in der Ruheuntersuchung keine klare

Differenzierung zwischen behandelt/unbehandelt möglich scheint. Zu erklären wäre dies dadurch, dass die Ruhedurchblutung um ein Vielfaches geringer ist als die Arbeitsdurchblutung und die gewählte Methode nicht sensitiv genug ist, geringe Änderungen zu erfassen [Gardner et al., 1991]. Auch Clement et al konnten nachweisen, dass der Ruheblutfluss bei pAVK Patienten dem Fluss einer Normalpopulation ähnelt. Erst nach Belastung fanden sich signifikant unterschiedliche Werte mit dem größten Unterschied in der TTP, entsprechend den Werten in unserer Studie [Clement et al., 1980].

Im Vergleich der nur von der PTA abhängigen Muskelgruppen versus alle Muskeln des jeweiligen Unterschenkelquerschnittes vor und nach Belastung vor PTA fand sich eine signifikante Änderung der Parameter MITR, MTT und TTP wie schon in der Vorauswertung beschrieben in der gesamten Muskulatur, nicht aber selektiv im betroffenen Gebiet. Dies könnte daran liegen, dass ein Durchblutungsanstieg nach Belastung im durch die Stenose betroffenen Gebiet durch verschiedene Faktoren lokal stärker eingeschränkt ist. Zum einen ist durch die entstehenden ischämiebedingten Schmerzen nur eine eingeschränkte Belastung der betroffenen Muskelgruppen möglich und dadurch nur eine submaximale Belastung der Muskulatur insgesamt. Zusätzlich kommt es bei pAVK Patienten häufig zu einer Beeinträchtigung der Dorsalflexion des Vorfußes [Scott-Okafor et al., 2001]. Auch McDermott konnte eine eingeschränkte muskuläre Leistungsreserve bei pAVK Patienten nachweisen [McDermott et al, 2001]. Die Belastungsfähigkeit und das Empfindungsvermögen können außerdem durch das Vorliegen von pAVK assoziierten Begleiterkrankungen wie koronare Herzkrankheit und Diabetes mellitus gestört sein. Infolge zunehmender Inaktivität durch Ischämieschmerz tritt eine Atrophie der Muskulatur ein [TASC, 2000]. Außerdem kann es bei maximaler Muskularbeit durch Zunahme des intramuskulären Drucks wieder zu einer Perfusionsverringerung kommen [Daniels et al., 2000, Leyk et al., 1998, Amery et al., 1973]. Nach PTA allerdings findet man als gewünschten Therapieeffekt bei MITR, MTT und TTP sowohl in der gesamten Muskulatur als auch in der nur von der PTA betroffenen Region eine signifikante Durchblutungssteigerung.

Schaut man sich die vergleichende zusammengefasste Darstellung der Probanden vor und nach Belastung einerseits und die Daten des behandelten Beines der Patienten andererseits an, bestätigen diese die unterschiedliche Aussagekraft der untersuchten Parameter. Wie auch bei den Probanden kommt es bei den Patienten nach Belastung

regelmäßig zu einer signifikanten Änderung der Parameter MITR, MTT und TTP als Indiz für die Änderung der Gesamtdurchblutungssituation. Auch Slope 1 ändert sich sowohl beim Proband als auch beim Patient vor PTA signifikant.

4.4. Ausblick

Zukünftig ist eine Verbesserung durch die Nutzung neuer, kürzerer Meßsequenzen und stetig verbesserter Auswertungssoftware zu erwarten [Leppek et al., 2004, Weber et al., 2007]. Verbesserungen in der Auswertung der Bilder sind nicht zwingend notwendig, da sowohl die Darstellungsqualität der MRT Bilder als auch die Darstellung und Auswertungen der einzelnen Parameter keine Probleme bereitete und sich jeweils gut voneinander differenzieren ließen. Durch automatische Fenstereinstellungen allerdings könnten sich die Farbkontraste und Helligkeiten zur Auswertung standardisieren lassen. Die räumliche Auflösung des MRT ist für diese Applikation suffizient und muss nicht weiter verbessert werden. Es besteht die Notwendigkeit der weiteren Standardisierung der Belastung um Aussagen über die genaue Quantifizierung der Durchblutungssituation treffen zu können und um inter- und intraindividuelle Vergleiche zu ermöglichen. Bei der pixelbasierten Auswertung sind außerdem Bewegungskorrekturen sinnvoll. Um die in dieser Studie gefundenen Parameter zu validieren und das Verfahren zu etablieren sind weitere prospektive Patientenstudien mit größeren Patientenzahlen erforderlich.

5. Zusammenfassung

Anlass für die vorliegende Studie ist die Suche nach einem standardisierten, objektiven und für den Patienten gut tolerablen Untersuchungsverfahren, welches sowohl in der Standarddiagnostik als auch zum Therapiemonitoring bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) eingesetzt werden kann. Verschiedene Studien konnten bereits zeigen, dass die kontrastverstärkte Kernspintomographie prinzipiell geeignet ist, die Perfusion der Muskulatur darzustellen. Ziel des ersten Studienteils war die Findung von reproduzierbaren Parametern zur Darstellung der Durchblutungssituation des Unterschenkels. In Teil II sollte geprüft werden, ob die gefundenen Parameter die Durchblutungssituation bei pAVK Patienten widerspiegeln und somit Aussagen über die hämodynamische Relevanz von Stenosen erlauben.

In Teil I der Studie wurden 10 gesunde Probanden vor und nach Belastung untersucht und anhand der erhobenen Messwerte die signifikanten Parameter bestimmt. In Teil II wurden 10 Patienten aufgenommen, bei denen aufgrund einer pAVK eine PTA im Bereich der Unterschenkelarterien notwendig war. Die erste Messung vor und nach Belastung erfolgte am Tag vor der PTA nach einer umfassenden Aufklärung und schriftlichem Einverständnis, einer ausführlichen Anamnese und klinischen Untersuchung. Die zweite Messung erfolgte identisch zur Ersten am Tag nach der erfolgreich durchgeführten PTA.

In den Probandenmessungen wurden zunächst die gut reproduzierbaren Parameter mean intensity to time ratio (MITR), mean transit time (MTT), time to peak (TTP), Slope, Integral und peak enhancement (PE) im Vergleich jeweils vor und nach Belastung, bestimmt. Es fanden sich Signalintensitätsänderungen, die sich in den Parametern wiederfinden und eine gute Unterscheidung zwischen stark und weniger stark beanspruchten Muskelgruppen möglich machten. Insbesondere die zeitabhängigen Parameter MITR, MTT und TTP reagieren konstant signifikant auf eine Änderung der Durchblutungssituation und scheinen so für weitere Auswertungen am besten geeignet. Auch Slope 1 und 2 geben Änderungen der Durchblutung nach Belastung signifikant wieder. Die beiden Parameter PE und Integral sind weniger zeit- sondern flächenabhängig und zeigen keine signifikanten Änderungen, so dass sie in den weiteren Auswertungen nicht berücksichtigt wurden.

Im zweiten Teil der Studie wurden die Parameter vor/nach Belastung, vor/nach PTA und im von der PTA abhängige Gebiet/Gesamtquerschnitt der Muskulatur verglichen.

Insbesondere im Vergleich vor/nach Belastung, jedoch auch nach Belastung vor/nach PTA kam es auch hier zu signifikanten Änderungen der Signalintensitätskurven, die sich konstant in der MTT und TPP wiederfanden. Nach Belastung war anhand der Parameter eine Differenzierung zwischen behandeltem und unbehandeltem Bein möglich. Insbesondere die Parameter Slope und MITR zeigten eine relativ starke Streuung der Werte, was am ehesten durch die relativ kleine untersuchte Gruppe mit unterschiedlicher Verteilung der atheroklerotischen Läsionen und dem schwer zu kalkulierenden Einfluss lokaler und systemischer Faktoren auf die Durchblutungssituation in Ruhe und mehr noch nach Belastung zu erklären ist. Im Vergleich des durch die behandelten Gefäße versorgten Gebietes zur Gesamtmuskulatur findet man vor PTA signifikante Änderungen der Parameter MITR, MTT und TTP nur in der Gesamtmuskulatur, nach PTA als gewünschter Therapieeffekt hingegen in beiden Gruppen. Insgesamt sind Unterschiede in Ruhe meist nur gering ausgeprägt. Möglicherweise kann die um ein Vielfaches geringere Durchblutung durch die gewählte Methode nicht sensitiv genug erfasst werden kann. Aus allen Messungen kann gefolgert werden, dass je steiler der initiale Kurvenanstieg, je ausgeprägter und spitzgipfliger der Peak und je schneller die Kurve abfällt, desto besser ist die bedarfsgerechte muskuläre Durchblutungsreserve ist. Da aus den Parametern Blutvolumina oder Flussstärken nicht direkt berechnet werden können, sind keine Angaben über Absolutwerte oder Erwartungswerte der Durchblutungsreserve möglich.

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass die Methode der kontrastmittelverstärkten Kernspintomographie zur semiquantitativen Beurteilung der peripheren Durchblutung im Unterschenkel als ein hochwertiges, nebenwirkungsarmes, nicht-invasives Verfahren verwendbar ist. Anhand der gefundenen Parameter ist die Darstellung einer veränderten Durchblutungssituation sowohl nach Belastung als auch nach lumeneröffnenden Verfahren möglich. In weiteren prospektiven Studien mit größeren Patientenzahlen sollte zum besseren inter- und intraindividuellen Vergleich eine genauere Standardisierung der Belastung erfolgen.

6. Literaturverzeichnis

1. Amery A, Bossaert H, Deruyttere M, Vanderlinden L, Verstraete M. Influence of body posture on legbloodflow; *Angiologica*. 1973;10(3):152-63
2. Alfke H, Vanucchi A, Froelich JJ, El-Sheik M, Wagner HJ. Langzeitergebnisse nach Ballonangioplastie kruraler Arterien. *Fortschr Röntgenstr* 2007;179:811-817
3. Alfke H, Kohle S, Maurer E, Klose KJ. Analysis of mice tumor models using dynamic MRT data and a dedicated software platform. *Rofo* 2004;176(9):1226-31
4. Andel van G, Erp van W, Krepel V, Beslau P. Percutaneous transluminal dilatation of the iliac artery: long- term results. *Radiology* 1995;156:321-323
5. Baer L, Radichevich J. Cigarette smoking in hypertensive patients. *The Am J Med* 1985; 78: 564-569
6. Becker GJ, Katzen BT, Dake MD. Noncoronary angioplasty. *Radiology* 1989;170:921-940
7. Bloch F. Nuclear induction. *Phys Rev* 1946;69:127
8. Block P. Mechanism of transluminal angioplasty. *Am J Cardiol* 1984;53:69c-71c
9. Bollinger A, Barras JP, Mahler F. Measurement of foot artery blood pressure by micromanometry in normal subjects and in patients with arterial occlusive disease. *Circulation* 1978;53:506-512
10. Bollinger A, Frey J, Jäger K, Furrer J, Seglias J, Siegenthaler W. Patterns of diffusion through skin capillaries in patients with long-term diabetes. *N Engl J Med* 1982; 307: 1305-1310
11. Bowman RL, Kudravcev V. Blood flow meter utilizing nuclear magnetic resonance. *IEEE Trans Biomed Eng* 1959;6:267-269
12. Brix G, Schreiber W, Hoffmann U, Knopp MV . Methodische Ansätze zur quantitativen Beurteilung der Mikrozirkulation im Gewebe mit der dynamischen Magnetresonanztomographie. *Radiologie* 1997;37:470-80
13. Bruce M, Averkiou M, Tiemann K, Lohmaier S. Vascular flow and perfusion imaging with ultrasound contrast agents. *Ultrasoun Med Biol* 2004; 30: 735-743
14. Bunt TJ, Holloway GA. TcpO2 as an accurate predictor of therapy in limb salvage. *Ann Vasc Surg* 1996;10(4):361-4
15. Burt RW, Mullinix MD, Schauwecker DS, Richmond BD. Leg Perfusion Evaluated by Delayed Administration of Thallium 201; *Radiology* 1984; 151:219-224
16. Byrne P, Provan JL, Ameli FM, Jones DP. The use of transcutaneous oxygen tension measurements in the diagnostic of peripheral vascular insufficiency. *Annals of Surgery* 1984;200:159-165

17. Campbell WB, Higgins JRA, Barker CS, Eichstorff v. E., Fletcher EWL. Grading for angioplasty. *Clin. Radiol* 1988;39: 516-518
18. Castaneda- Zuniga WR, Formanek A, Tadavarthy M, Vlodaver Z, Edwards JE, Zollikofer C, Amplatz K. The mechanism of balloon angioplasty. *Radiology* 1980;135:565-571
19. Castelli WP, Anderson K. A population at risk. *Am J Med* 1986; 80: 23- 32
20. Chen SY, Wu YT, Bluemke DA. The relationship between exercise performance and peripheral circulation in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Angiology* 2001;52:253-8
21. Chien S, Fan F, Lee M. Effects of arterial pressure on endothelial transport of macromolecules. *Biorheology (England)* 1984, 21(4) p631-41
22. Chien S, Fan F, Lee M. Handbook of physiology: the cardiovascular system. Vol 4: Microcirculation, *Am Physiol Soc, Bethesda* 1984; 217-249
23. Chobanian A, Prescott M, Haudenschild C. The effects of hypertension on the arterial wall. *Exp Molecular Path* 1984; 41: 153-169
24. Clement DL, Brugmanns J. Reactive hyperemia in patients with intermittent claudication and correlation with other diagnostic methods. *Angiology* 1980;31:189-197
25. Corman LA, Flickinger FW, Sokoloff J, Nodine JH. Radioactive xenon tissue clearance: standardization for measurement of peripheral blood flow. *J Nucl Med* 1970; 11(6):233-238
26. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ, Browner D. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992; 326: 381-386
27. Criqui MH, Denenberg JO, Langer RD, Fronek A. The epidemiology of peripheral arterial disease: importance of identifying the population at risk. *Vasc Med* 1997;2 (3):221-226
28. Cyba-Altunbay S, Vollmar JF, Waurick M. Die transkutane Sauerstoffpartialdruckmessung zur präoperativen Bestimmung der Amputationshöhe bei der arteriellen Verschlusskrankheit der unteren Extremität. *Langenbecks Arch Chir* 1985; 363(3):207-218
29. Damadian R. Nuclear magnetic resonance: a noninvasive approach to cancer. *Hosp Pract.* 1977 Jul;12:63-70
30. Daniels JW, Stebbins CL, Longhust JC. Hemodynamic responses to static and dynamic muscle contractions at equivalent workloads. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000; 279:R 1849-R55
31. Degani H, Gusis V, Weinstein D, Fields S, Strano S. Mapping pathophysiological features of breast tumors by MRI at high spatial resolution. *Nat Med* 1997;3(7):780-782
32. Delorme S, Knopp MV. Non-invasive vascular imaging: assessing tumour vascularity. *Eur Radiol* 1998; 8(4):517-527

33. Delorme S, Krix M. Contrast enhanced ultrasound for examining tumor biology. *Cancer imaging* 2006; 6: 148-152
34. Dormandy J, Heeck L, Vig S. The natural history of claudication: risk to life and limb. *Semin Vasc Surg* 1999;12:123-137
35. Dotter CT, Judkins MP. Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction. Description of a new technique and a report of its application. *Circulation* 1964;30:654
36. Duerschmied D, Olson L, Olschewski M. Contrast ultrasound perfusion imaging of lower extremities in peripheral arterial disease. A novel diagnostic method. *Eur Heart J* 2006; 27: 310-315
37. Frank LR, Wong EC, Haseler JL, Buxton RB. Dynamic imaging of perfusion in human skeletal muscle during exercise with arterial spin labelling. *Magn reson Med* 1999; 42: 258-267
38. Fenchel M, Jost D, Kramer U. Kardiovaskuläre MR-Ganzkörperbildgebung bei Patienten mit symptomatischer Artherosklerose der peripheren Gefäße. *Fortschr Röntgenstr* 2006;178:491-499
39. Freiman DB, Spence R, Gatenby R, Gertner M, Roberts B, Berkowitz HD, Ring EJ, Oleaga JA. Transluminal angioplasty of the iliac and femoral arteries: Follow-up results without anticoagulation. *Radiology* 1981;141:347-350
40. Fowkes FGR. Epidemiology of peripheral vascular disease. *Arteriosclerosis* 1997;131 Suppl 1997;S29-S31
41. Gardner AW, Poehlmann ET. Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain. *JAMA* 1995;274:975-980
42. Gardner AW, Skinner JS, Cantwell BW, Smith LK. Progressive vs single-stage treadmill tests for evaluation of claudication. *Med Sci Sports Exerc* 1991;23(4):402-408
43. Geigy C. Physiologie der Fußbewegung aus *Folia rheumatologica - Motilität von Hüfte, Schulter, Hand und Fuß*, 1979
44. Golledge J. Lower- limb arterial disease. *Lancet* 1997; 350: 619-623
45. Guirov K, Stoyanov K, Topalov I. New method and device for assessment of functional capacity of upper extremity with chronic ischemia. *Int Angiol* 1997;16(4):245-249
46. Hahn E. Detection of sea-water motion by nuclear procession. *J Geophys Res* 1960;65:776-777
47. Haimovici H. Patterns of arteriosclerotic lesions of the lower extremity. *Arch Surg* 1967; 95: 918-933
48. Halperin JL. Evaluation of patients with peripheral vascular disease. *Thromb Res* 2002; 106; V303-V11
49. Handelsman H; Magnetic resonance angiography; *Health Technology Assessment* 1994;3:1-20

50. Heintzen MP, Strauer BE. Operation und Angioplastie bei peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen. *Z Kardiologie* 1993;82:111-118
51. Heijden, van der FH, Legemate DA, van Leeuwen MS, Mali WP, Eikelboom BC. Value of Duplex scanning in the selection of patients for percutaneous transluminal angioplasty. *Eur J Vasc Surg* 1993; 7(1):71-76
52. Hoppe M, Heverhagen JT, Froelich JJ, Kunisch-Hoppe M, Klose KJ, Wagner HJ. Correlation of flow velocity measurements by magnetic resonance phase contrast imaging and intravascular doppler ultrasound. *Investigative Radiology* 1998;8:427-432
53. Hunink MGM, Cullen KA, Donaldson MC. Hospital costs of revascularization procedures of femoropopliteal arterial disease. *J Vasc Surg* 1994;19:632-41
54. Jelnes R, Bulow J, Tonnesen KH. A pitfall in the evaluation of medical therapy for occlusive arterial disease using the xenon wash-out technique. *Scand J Clin Lab Invest* 1987; 47(3):229-231
55. Jensen KH, Baekgaard N, Jelnes R, Tonnesen KH. The social consequences of intermittent claudication. *Ugeskr Laeger* 1986;148:2715-2717
56. Kaltenbach M, Martin KL, Hengst W. Durchblutungsmessungen am Unterschenkel gesunder Versuchspersonen in Ruhe, nach arterieller Drosselung, während und nach Muskularbeit mit Hilfe von Verstärker-Oscillographie, Venenverschlussplethysmographie und Gewebesclearance von Xenon 133. *Klin Wochenschr* 1968; 46(5):238-242
57. Klyszcz T, Junger M, Junger I, Hahn M, Rassner G.. Success of an outpatient group training program for patients with peripheral arterial occlusive disease. *Cent Eur J Public Health* 1997;5:13-20
58. Köhler M, Lösse B. Simultane Messungen des systolischen Blutdrucks mit der Ultraschall- Doppler- Technik und der blutigen Methode an der Arteria radialis des Menschen. *Z Kardiologie* 1979;68:551-556
59. Krankenberg H, Sorge I, Zeller T, Tübler T. Percutaneous transluminal angioplasty of infrapopliteal arteries in patients with intermittent claudication: acute and one year results Catheterization and cardiovascular interventions: official journal of the Society for Cardiac Angiography and Interventions 2005;64(1):12-7
60. Kreitner KF, Kalden P, Neufang A, Duber C, Krummenauer F, Kustner E. Diabetes and peripheral arterial occlusive disease: prospective comparison of contrast-enhanced three-dimensional MR angiography with conventional digital subtraction angiography. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174(1):171-179
61. Krix M, Weber MA; Krakowski-Roosen, H. Assessment of skeletal muscle perfusion using contrast enhanced ultrasonography. *J Ultrasound Med* 2005; 24: 431-441
62. Lash JM, Nixon JC, Unthank JL. Exercise training effects on collateral and microvascular resistances in rat model of arterial insufficiency. *Am J Physiol* 1995;268:H125-H137
63. Lauterbur PC, Mendonca-Dias MH, Rudin AM. Augmentation of tissue water proton spin-lattice relaxation rates by in vivo addition of paramagnetic ions. *Front Biol Engin* 1978;1:752

64. Lebon V, Carlier PG, Brillault-Salvat C, Leroy-Willig A. Simultaneous measurement of perfusion and oxygenation changes using a multiple gradient echo sequence: application to human muscle study. *Magn Reson Imaging* 1998;16:721-729
65. Ledermann HP, Heidecker HG, Schulte AC, Bilecen D. Calf muscles imaged at BOLD MR: Correlation with TcPO₂ and flowmetry measurements during ischemia and reactive hyperaemia initial experience. *Radiology* 2006;241: 477-484
66. Legemate DA, Teeuwen C, Hoeneveld H, Eikelboom BC. How can the assessment of the hemodynamic significance of aortoiliac arterial stenosis by duplex scanning be improved? A comparative study with intraarterial pressure measurement. *J Vasc Surg* 1993; 17(4):676-684
67. Lepantola M, Matzke S. Outcome of unreconstructed chronic critical leg ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996;11:153-157
68. Leppek R, Hoos O, Sattler A, Kohle S, Azzam A, Klose KJ, Alfke H. MR Imaging of lower leg muscle perfusion. *Herz* 2004; 29:32-46
69. Lesmes GR. The effects of cigarette smoking: a global perspective. *Am J Med* 1992; 93:suppl. 1A
70. Leyk D, Lötzerich H. Kreislaufeinstellung bei körperlicher Arbeit: Integrative Betrachtung zum Einfluss peripherer Faktoren auf die Hämodynamik. *Kreislauf und Sport* 1998
71. Leyk D. Kreislauf und Sport-Einstellung und Kontrolle der peripheren Durchblutung. In: Leyk D, Lötzerich H, Hrsg Köln: Sport und Buch Strauß. Sportwissenschaftliche Arbeiten aus dem Bereich Medizin und Naturwissenschaften 1999;1:4-146
72. Leyk D, Baum K, Wamser P, Essfeld D. Cardiac output, leg blood flow and oxygen uptake during foot plantar flexions. *Int J Sports Med* 1999;20:510-5
73. Li D, Wang Y, Waight DJ. Blood oxygen saturation assessment in vivo using T2* estimation. *Magn Reson Med* 1998; 39(5):685-690
74. Lin WY, Kao CH, Hsu CY, Liao SQ, Wang SJ, Yeh SH. Evaluation of tissue perfusion by the Xe-133 washout method in lower limbs of patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Nucl Med* 1995; 20(5):449-452
75. Lloyd PG, Yang HT, Terhune RL. Arteriogenesis and angiogenesis in rat ischemic hindlimb. Role of nitric oxide. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;281:H2528-H38
76. Lowe GDO, Fowkes FGR, Dawes J, Housley E. Blood viscosity, fibrinogen and activation of coagulation leukocytes in peripheral arterial disease and the normal population in the Edinburgh artery study. *Circulation* 1993; 87: 1915-1920
77. Lüscher TF, Oemar BS, Yang Z, Noll G. Molekulare und zelluläre Mechanismen der Arteriosklerose und Restenose: Möglichkeiten der Gentherapie. *Z Kardiol* 1996; 85: 495-508
78. Lutz AM, Weishaupt D, Amann-Vesti BR, Nanz D. Assessment of skeletal muscle perfusion by contrast medium first pass magnetic resonance imaging: technical feasibility

- and preliminary experience in healthy volunteers. *J Magn Reson Imaging* 2004; 20: 111-121
79. McDermott MM, Greenland P, Liu K, Martin GJ. Leg symptoms in peripheral arterial disease: associated clinical characteristics and functional impairment. *JAMA* 2001; 286(13):1599-606
 80. McGill HC. The cardiovascular pathology of smoking; *Am Heart J* 1998; 115: 250-257
 81. Mc Grath MA, Verhaeghe RH, Shepherd JT. The physiology of limb blood flow. In Juergens JL, eds. *Peripheral vascular diseases*. 5th edition. Philadelphia 1980; 83-105
 82. McPhail IR, Spittell PC, Weston SA, Bailey KR. Intermittent claudication: an objective office-based assessment. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(5):1381-1385
 83. Newman AB, Sutton-Tyrrell K, Rutan GH, Locher J, Kuller LH. Lower extremity arterial disease in elderly subjects with systolic hypertension. *J Clin Epidemiol* 1991; 44(1):15-20
 84. Nuutilla P, Kalliokoski K. Use of position emission tomography in the assessment of skeletal muscle and tendon metabolism and perfusion. *Scand J Med Sci Sports* 2000;10:346-350
 85. Nygren AT, Greitz D, Kaijser L. Skeletal muscle perfusion during exercise using Gd DPTA bolus detection. *J Cardiovasc Magn Reson* 2000; 2: 263-270
 86. Nygren AT, Greitz D. Delayed contrast agent kinetics in ischemic skeletal muscle. *J Magn Reson Imaging* 2006; 23: 171-176
 87. Park JH, Olsen NJ. Utility of magnetic resonance imaging in the evaluation of patients with inflammatory myopathies. *Curr Rheumatol Rep* 2001; 3: 334-345
 88. Petersen FB, Siggaard-Andersen J. Blood Flow in Skin and Muscle, Evaluated by Simultaneous Venous Occlusion Plethysmography and ¹³³Xenon Clearance. *Scand J Clin Lab Invest* 1967; 19:113-119
 89. Peetrons P. Ultrasound of muscles. *Eur Radiol* 2002; 12:35-43
 90. Purcell EM, Torrey HC, Pound RV. Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. *Phys Rev* 1946;70:37-38
 91. Reimer P, Wilhelm M, Lentschig M, Peters PE. Kombiniertes Einsatz der EKG getriggerten 2D- Phasenkontrast MR Angiographie und der 2D TOF zur Planung und Verlaufskontrolle vor und nach Gefäßintervention der Becken- und Beinarterien. *Fortschr. Röntgenstr.* 1998;168:243-249
 92. Rowell NP, Flower M, Cronin B. Quantitative single-photon emission tomography for tumour blood flow measurement in bronchial carcinoma. *Eur J Nucl Med (Germany)* Jul 1993; 20(7) p591-9
 93. Rudofsky G, Laak van HH. Treatment Costs of peripheral arterial occlusive disease in Germany: A Comparison of Costs and Efficacy. *J Cardiovasc Pharm* 1994; 23 (Suppl.3): 22-25

94. Ruehm SG, Goyen M, Barkhausen J, Debatin JF. Rapid magnetic resonance angiography for detection of atherosclerosis. *Lancet* 2001; 357: 1087-91
95. Rutherford RB, Flanagan DP, Gupta SK, Johnston W, Karmody A, Whittemore AD, Baker JD, Ernst CB, Jamieson C, Mehta S. Suggested standards for reports dealing with lower extremity ischaemia. *Vasc Surg* 1986;4:80-94
96. Rutherford RB. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia; *J Vasc Surg* 1997 Sep;26/3: 517-38
97. Sam AD 2nd, Morasch MD, Collins J, Pereles FS, Safety of gadolinium contrast angiography in patients with chronic renal insufficiency. *J Vasc Surg* 2007; 38: 313- 318
98. Schmid- Schönbein H: Synergetics of blood movement through microvascular networks: causes and consequences of non linear pressure flow relationships. In: Haken H, Mikhailow A: Interdisciplinary approaches to non linear complex systems. Springer series in synergetics. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, Vol 62:215-253, 1993
99. Schneider E, Grüntzig A, Bollinger A; Langzeitergebnisse nach perkutaner transluminaler Angioplastie bei 882 Patienten mit iliakalen und femoropoplitealen Obstruktionen. *VASA* 1982;11:322-6
100. Scott- Okafor HR, Silver KK, Parker J, Gardner AW. Lower extremity strength deficits in peripheral arterial occlusive disease patients with intermittent claudication. *Angiology* 2001;52:7-14
101. Slaaf DW, Oude Egbrink MG. Capillaries and flow redistribution play an important role in muscle blood flow reserve capacity. *J Mal Vasc* 2002;27:63-67
102. Slagsvold CE, Stranden E, Rosen L, Kroese AJ. The role of blood perfusion and tissue oxygenation in the postischemic transcutaneous pO₂ response. *Angiology* 1992;43:155-162
103. Söder HK, Manninen HI, Jaakkola P. Prospective trial of infrapopliteal artery balloon angioplasty for critical limb ischemia: Angiographic and clinical results. *J Vasc Interv Radiol* 2000;11:1021-1031
104. Sobotta. Anatomie des Menschen, Bewegungsapparat, 2007
105. Spijkerboer AM, Nass PC, de Valois JC, van Der GY, Eikelboom BC, Mali WP. Evaluation of femoropopliteal arteries with duplex ultrasound after angioplasty. Can we predict results at one year? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 12(4):418- 423
106. Standl E, Stiegler H, Janka HU, Mehnert H. Risk profile of macrovascular disease in diabetes mellitus. *Diab Metab* 1988; 505- 511
107. Svendsen et al; Social aspects of reconstructive vascular surgery in patients under 60 years of age. *Ugeskr Laeger* 1989;151:1119-1121
108. TASC (Transatlantic consensus document). Risk factors for the progression of local disease in the leg. *International Angiology* Vol 19;Suppl. I;17;2000

109. Telfort RD, Kovacic JC, Skinner SL. Resting whole blood viscosity of elite rowers is related to performance. *Eur J Appl Physiol*;1994; 68:470-476
110. Touissant JF, Kwong KK, Mkpuru FO, Kantor HL. Perfusion changes in human skeletal muscle during reactive hyperemia measured by echo planar imaging. *Magn Reson Med* 1996;35:62-69
111. Tsetis D, Belli AM. The role of infrapopliteal angioplasty. *Br J Radiol* 2004;77:1007-1015
112. Victor RG, Secher NH, Lyson T, Mitchell JH: Central command increases muscle sympathetic nerve activity during intense intermittent isometric exercise in humans. *Circ Res* 76: 127-131, 1995
113. Vollmar J. Rekonstruktive Chirurgie der Arterien. Thieme Verlag, New York, 4. Auflage 1996
114. Weber MA, Essig M, Kauczor HU; radiologische Diagnostik von Muskelerkrankungen; *Fortschr Röntgenstr* 2007; 179:712-720
115. Weber MA; Krix M, Delorme S. Quantitative evaluation of muscle perfusion with CEUS and with MR. *Eur Radiol* 2007;17:2663-2674
116. Weeden, van J. Projective imaging of pulsatile flow with magnetic resonance. *Science* 1985;230:946-948
117. Wei K, Jayaweera AR, Firoozan S, Linka A. Quantification of myocardial blood flow with ultrasound induced destruction of microbubbles administered as a constant venous infusion. *Circulation* 1997; 473-483
118. Weinmann HJ, Press WR, Radüchel B, Vogler H. Characteristics of Gd-DTPA and new derivatives. *Contrast Media in MRI- International Workshop Berlin*. Bydder G, Felix R, Wolf KJ: Medicom Europe BV 1990;19
119. Weiss N, Pietrzik K, Keller C. Atheroskleroserisikofaktor Hyperhomocysteinämie; Ursache und Konsequenzen. *Dtsch. Med. Wschr.* 1999;124:1107-1113
120. Wirth Alfred. Lebensstiländerung zur Prävention und Therapie von arteriosklerotischen Krankheiten. *Deutsches Ärzteblatt* 2004; 24; 1398-1405
121. Yang HT, Laughlin MH, Terjung RL. Training increases collateral dependent muscle blood flow in aged rats. *Am J Physiol* 1995;268:H1174-H1118
122. Zeitler E, Schmidtke I, Schoop W, Giessler R, Dembski J, Mansjoer H. Ergebnisse nach perkutaner transluminaler Angioplastie bei über 700 Behandlungen. *Radiology* 1971;99:19-26
123. Zhu XP, Li KL, Kamaly-Asl ID, Checkley DR, Tessier JJ, Waterton JC. Quantification of endothelial permeability, leakage space, and blood volume in brain tumors using combined T1 and T2* contrast-enhanced dynamic MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 2000; 11(6):575-585

7. Anhang

7.1. Anamnesebogen

Alter: Geschlecht: Größe: Gewicht:

SVS/ISCVS Einteilung der Risikofaktoren für die pAVK:

Risikofaktor	Grad	Komplikationen	Proband
Diabetes	0	Keine/ unbekannt	
	1	Altersdiabetes; Ernährungskontrolliert	
	2	Altersdiabetes, Insulinkontrolliert	
	3	Juveniler Diabetes	
Tabakkonsum	0	Noch nie/ seit 10 Jahren Abstinenz	
	1	Zur Zeit kein Konsum aber während der letzten 10 Jahre Konsum	
	2	< 1 Päckchen/ Tag (< 1 Jahr abstinenz)	
	3	< 1 Päckchen/ Tag	
Hypertonie	0	Keine Hypertonie bekannt	
	1	Hypertonie mit einem Präparat gut eingestellt	
	2	Hypertonie mit 2 Präparaten gut eingestellt	
	3	Hypertoniebehandlung mit > 2 Präparaten erforderlich oder nicht optimal einstellbar	
Hyperlipidämie	0	Werte altersentsprechend	
	1	Leicht erhöht, kontrollierte Ernährung	
	2	Sehr streng kontrollierte Ernährung notwendig	
	3	Kontrolle durch Ernährung und Medikamente	
Herzstatus	0	Keine Symptome, normales EKG	
	1	Asymptomatisch, MI > 6 Monate oder okkultes MI im EKG	
	2	Stabile Angina pect., asymptotische Arrhythmie oder Extrasystolen, medikamentös kompensierte Herzinsuffizienz	

	3	Instabile Angina pect., symptomatische Arythmie oder Extrasystolen, Herzinsuffizienz, MI <8 Monate	
Karotisstenose	0	Keine Erkrankung	
	1	Asymptomatische Stenose bekannt	
	2	TIA	
	3	Apoplex mit bleibendem neurolog. Defizit	
Nierenstatus	0	Keine Erkrankung bekannt, Krea <1,5mg/dl, Clearance>50ml/min	
	1	Krea 1,5-3,0mg/dl; Clearance 30-50 ml/min	
	2	Krea 3,06,0mg/dl; Clearance 15-30ml/min	
	3	Krea>6,0mg/dl; Clearance<15ml/min, transplantiert oder dialysepflichtig	
Lungenstatus	0	Asymptomatisch, Röntgen opB.	
	1	Asymptomatisch oder Belastungsdyspnoe, leichte	
	2	Zwischen 1 und 3	
	3	Lufu: VK<1,85; FEV<1,2l; PCO2>45mmHg; O2 notwendig, pulmonale Hypertonie	

Ulkusleiden		Ödeme	
Nykturie		Apoplex	
Ruhedyspnoe		Belastungsdyspnoe	

Klinische Untersuchung: vor PTA

Puls	tastbar	nicht tastbar	Puls	tastbar	Nicht tastbar
A. carotis			A. poplitea		
A. radialis			A. tibialis post		
A. ulnaris			A. dorsalis pedis		
A. femoralis					

Gefäßdoppler	links	rechts	Beschwerden	rechts	links
A. tibialis post.			Gehstrecke		
A. dorsalis pedis			Sensorik (Kribbeln)		
A. fibularis			Temperatur		
Systemischer Blutdruck :					

Angiographie : Datum/ Befund/ Besonderheiten

PTA: Datum/ Befund/ Besonderheiten

Laborwerte: Cholesterin, Triglyceride, Harnsäure

Medikamente

Klinische Untersuchung: nach PTA

Puls	tastbar	nicht tastbar	Puls	tastbar	Nicht tastbar
A. carotis			A. poplitea		
A. radialis			A. tibialis post		
A. ulnaris			A. dorsalis pedis		
A. femoralis					

Gefäßdoppler	links	rechts	Beschwerden	rechts	links
A. tibialis post.			Gehstrecke		
A. dorsalis pedis			Sensorik (Kribbeln)		
A. fibularis			Temperatur		
Systemischer Blutdruck :					

7.2. Einverständniserklärung

FACHBEREICH HUMANMEDIZIN MEDIZINISCHES ZENTRUM FÜR RADIOLOGIE KLINIK FÜR STRAHLENDIAGNOSTIK		 KLINIKUM der Philipps-Universität Marburg	DIREKTOR: PROF. DR. KLAUS J. KLO Philipps-Universität Marburg Baldingerstrasse 35033 Marburg
Oberarzt Dr. Heiko Alfke Dipl. Phys. Joh. Heverhagen Dr. Ronald Leppek Dienstarzt Radiologie	Telefon: 06421/2866231 oder im Klinikum Funk 142-65942 Telefon: 06421/2865923 Telefon: 06421/617576 oder 0171/5776763 Telefon: 06421/2863691 über die Zentralinformation rund um die Uhr		

Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie

„Parameterbilder zur Durchblutungsquantifizierung: Untere Extremitäten“

Ich, _____
 bin über Wesen, Bedeutung und Tragweite der o.g. Studie aufgeklärt worden und habe die Patienteninformation/aufklärung gelesen und verstanden. Alle Fragen zu dieser vorgesehenen Studie wurden von
 Herrn/Frau Dr.med. _____,
 zu meiner Zufriedenheit beantwortet.

Ich hatte genügend Zeit für meine Entscheidung und bin bereit, an der o.g. Studie teilzunehmen. Ich bin mit der im Rahmen der Studie erfolgenden Aufzeichnung von Krankheitsdaten und ihrer Weitergabe entsprechend der Patienteninformation einverstanden.

Ich weiß, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an dieser Studie widerrufen kann, ohne dass mir daraus Nachteile erwachsen.

Eine Ausfertigung des Aufklärungs-/Informationsblatts und der Einwilligungserklärung habe ich erhalten.

 (Ort, Datum, Stempel und
 Unterschrift des Arztes)

 (Ort, Datum, Stempel und
 Unterschrift des Patienten/Probanden)

Fe

hler! Textmarke nicht definiert.

7.3. Aufklärungsbogen

		KLINIKUM der Philipps-Universität Marburg
<hr/> FACHBEREICH HUMANMEDIZIN		
MEDIZINISCHES ZENTRUM FÜR KLINIK FÜR STRAHLENDIAGNOSTIK	RADIOLOGIE	DIREKTOR: PROF. DR. KLAUS J. KLOS Philipps-Universität Marburg Baldingerstrasse 35033 Marburg
<hr/>		
Oberarzt Dr. Heiko Alfke Dipl. Phys. Joh. Heverhagen Dr. Ronald Leppke Dienstarzt Radiologie	Telefon: 06421/2866231 oder im Klinikum Funk 142-65942 Telefon: 06421/2865923 Telefon: 06421/617576 oder 0171/5776763 Telefon: 06421/2863691 über die Zentralinformation rund um die Uhr	

Aufklärungsbogen
über eine Studie zur Messung der Unterschenkeldurchblutung
mit Hilfe der Kernspintomographie in der Klinik für Strahlendiagnostik

Sehr geehrte Frau, sehr geehrter Herr,
 Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

Wir bitten Sie um Teilnahme an einer wissenschaftlichen Untersuchung und möchten Ihnen zunächst den Zweck der Untersuchung erläutern.

Die Messung der Durchblutung am Unterschenkel ist bislang aufwendig und direkt nur mit radioaktiven Substanzen, indirekt mit Kathetern, Kontrastmitteln, Sonden und anderen Hilfsmittel abschätzbar, die mehr oder weniger belastend sind. Die moderne Kernspintomographie, die keine Röntgenstrahlung benutzt, ist in Kombination mit speziellen Computertechniken in der Lage, die Durchblutung direkt im Unterschenkel zu messen. Um zukünftig diese schonendere Methode einzusetzen, muß sie aber erprobt und die Ergebnisse verglichen und kontrolliert werden.

Dazu ist es notwendig, dass Sie vor der Untersuchung in einem besonderen Aufklärungsgespräch von dem Sie betreuenden Oberarzt Dr. Heiko Alfke zu Lebensgewohnheiten, früheren Krankheiten oder aktuellen Beschwerden befragt werden, die in Zusammenhang mit Gefäßerkrankungen stehen (z.B. Zuckerkrankheit [Diabetes], Rauchen, Medikamenteneinnahme, Trainingszustand, Unfälle und Verletzungen etc.). Sie werden auch nach stattgehabten Operation oder Verletzungen befragt werden, in deren Folge möglicherweise Metall bzw. metallhaltige Fremdkörper oder Apparate, insbesondere Herzschrittmacher, Medikamentenpumpen oder Gefäßclips im Körper verblieben sind.

Vor der Untersuchung wird Ihnen zur Verabreichung eines üblichen Kernspintomographie-Kontrastmittels (Magnevist®, Schering AG, Berlin) in eine Vene in der Ellenbeuge ein Verweilkatheter eingelegt, der nach Untersuchungsende entfernt wird. Damit das Kontrastmittel, ca. 15-20 ml, sicher die Blutbahn erreicht, werden unmittelbar im Anschluß das Kontrastmittel über die einliegende Verweilkanüle 20ml Kochsalzlösung eingespritzt. Möglicherweise werden Sie dies mit einem geringen lokalen „Kältegefühl“ wahrnehmen.

7.4. Akademische Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren:

In Marburg

Alfke, Arnold, Aumüller, Back, Barth, Basler, Baum, Berger, Bertalanffy, Behr, Bien, Cetin, Czubayko, Daut, Dobbelstein, Dodel, Eilers, Engenhardt-Cabilic, Gemsa, Gotzen, Grau, Grimm, Griss, Grzeschik, Gudermann, Happle, Hasilik, Heeg, Hellinger, Hesse, Hofmann, Hörle, Jaspersen, Jungclas, Kälble, Kern, Klenk, Klose, Köhler, Koolman, Krause, Kretschmer, Krieg, Kroll, Kuhn, Kuni, Lang, Lange, Lennartz, Lippert, Löffler, Löffler, Lorenz, Maisch, Maser, Meinhardt, Mennel, Meyer, Moll, Moosdorf, Mueller, Müller, Mutters, Neubauer, Nies, Oertel, Peter, Pfab, Rehder, Remschmidt, Renz, Richter, Rosenow, Röhm, Rothmund, Schäfer, Schmidt, Schmidt, Schnabel, Schüffel, Schulz, Seitz, Sekundo, Seyberth, Sommer, Steiniger, Stempel, Vogelmaier, Vohland, Voigt, Weihe, Werner, von Wichert, Wulf, Zielke

In München

Belohradsky, Dietz, Forstpoitner, Göke, Grantzow, Hiddemann Koletzko, Nicolai, Ostermann, Reinhardt, Rosenecker, Schwarz, Schweinitz, Schirra, Stehr, Wagner

7.5. Danksagung

Dem Leiter der Abteilung für Strahlendiagnostik, Herrn Prof. Dr. Klose, Direktor der Abteilung für Strahlendiagnostik des Medizinischen Zentrums für Radiologie der Philipps- Universität Marburg, bedanke ich mich für die Möglichkeit der Promotion.

Bei Herrn Prof. Dr. H. Alfke, bedanke ich mich für die Überlassung des Themas, die gute Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Bei Herrn Prof. Dr. Leppek, wissenschaftlicher Koordinator des VICORA Gesamtprojektes, bedanke ich mich für die Betreuung und Unterstützung während der Arbeit.

Bei Herrn J. T. Heverhagen bedanke ich mich für die gute Unterstützung bei der gesamten Arbeit.

Bei Herrn Zöfel, Statistiker der Universität Marburg, möchte ich mich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten bedanken.

Bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Abteilung für Strahlendiagnostik, besonders den MTA's am MRT und in der DAS bedanke ich mich für die freundliche Unterstützung bei der Durchführung des klinischen Teils dieser Arbeit.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, Margit Geisz und Dr. Josef Geisz, die mich immer unterstützt und mir dieses Studium ermöglicht haben, sowie Svenja Beres, geb. Fleischhacker und meinem Mann Daniel Handzel, die durch unermüdliche Unterstützung maßgeblich zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen haben.